FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gérard BRÉFORT

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Février 1943, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 1969

LA RIFAMPICINE ET LE FOIE

Président : M. LESOBRE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gérard BRÉFORT

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Février 1943, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 1969

LA RIFAMPICINE ET LE FOIE

Président : M. LESOBRE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA MÈRE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur R. LESOBRE

Professeur à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur J. MARCHE

Professeur Agrégé
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a aimablement prêté ses études.
Témoignage de profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. RUFFINO

Professeur Agrégé
Médecin des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur L. TEYSSIER

Assistant des Hôpitaux de Paris

Dont les sages conseils nous ont été très utiles.

AUX LABORATOIRES LEPETIT

AUX LABORATOIRES CIBA

Qui nous ont permis de disposer de leur documentation.

INTRODUCTION

Cette étude se propose de déterminer si la rifampicine est hépato-toxique.

Il convient, en premier lieu, d'indiquer l'importance que présente l'introduction de cet antibiotique dans l'arsenal thérapeutique.

En 1957, les centres de recherche des Laboratoires LEPETIT ont isolé le *Streptomyces mediterranei* dont les produits du métabolisme ont constitué le point de départ d'une nouvelle famille d'antibiotiques : les rifamycines.

En 1959, P. SENSI et collaborateurs ont obtenu, pour la première fois, une rifamycine à l'état cristallin : la rifamycine B. En 1960, la rifamycine SV (Rifocine) a été isolée après hydrolyse et réduction de la rifamycine B instable.

Depuis, à partir de la rifamycine SV a été réalisée la synthèse d'une centaine de dérivés dont la rifampicine ou rifamycine AMP mise au point en 1964, grâce aux travaux de N. MAGGI, P. SENSI, S. FURESZ, P. PALLANZA et V. ARIOLI.

La structure et les propriétés de cette nouvelle drogue firent l'objet d'une première communication au IV[e] Congrès International de Chimiothérapie (Washington), en octobre 1965. L'activité bactériologique de la rifampicine s'étend sur un spectre très large : bacilles et cocci Gram positif, bacilles Gram négatif et bacille tuberculeux. Ses avantages principaux par rapport à la rifamycine SV résident en sa possibilité d'administration par voie orale et son activité antituberculeuse *in vivo* très supérieure et comparable à celle de l'isoniazide.

L'expérimentation clinique a été effectuée dès la fin de l'année 1966 en Italie, puis, en 1967, en France. Nous n'avons personnellement l'expérience du produit que depuis avril 1968, mais l'emploi de celui-ci nous a réservé des surprises : en effet, parmi les 50 premiers tuberculeux pulmonaires ayant reçu de la rifampicine dans le Service de Pneumologie de l'Hôpital Beaujon, entre avril 1968 et avril 1969, nous avons observé 12 ictères et, parmi ces cas, 4 décès.

Le propos de cette thèse est de déterminer dans quelle mesure la rifampicine a pu être responsable de ces accidents.

Le plan est le suivant :

1° Données sur la structure et les principales caractéristiques physico-chimiques de la rifampicine.

2° Rappel des connaissances sur le métabolisme hépatique de cet antibiotique.

3° Exposé de nos observations d'ictères.

4° Exposé de nos hypothèses sur le mécanisme des accidents hépatiques.

5° Proposition de certaines règles à suivre lors de l'utilisation thérapeutique de la rifampicine.

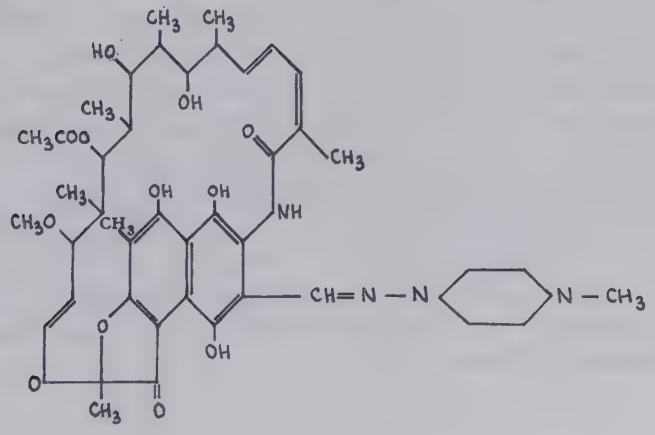
6° Conclusions.

STRUCTURE ET PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA RIFAMPICINE

Dans ce chapitre, nous recherchons si, de par sa formule, la rifampicine peut être rapprochée d'une autre classe d'antibiotiques à l'exception des rifamycines.

a) Structure

La rifampicine ou rifamycine A.M.P., ou rifaldazine, ou 3 (4-méthyl-1 pipérazinyl-iminométhyl) rifamycine S.V., est un antibiotique semi-synthétique obtenu en faisant réagir la 3-formyl-rifamycine S.V. avec la 1-amino 4-méthyl-pipérazine dans du tétrahydrofurane. Elle répond à la formule suivante :



Par rapport à la rifamycine S.V. qui est une naphtoquinone sur laquelle est greffée une longue chaîne aliphatique, la différence essentielle réside en la présence d'une chaîne pipérazinique sur le carbone 3 du noyau naphtoquinonique. La rifampicine est donc l'hydrazone 3 (4-méthyl-1 pipérazinyl-iminométhyl) de la rifamycine S.V. Cette différence entraîne des propriétés nouvelles essentielles par rapport au produit d'origine, comme nous le reverrons.

Il apparaît d'emblée que la structure de la rifampicine est totalement originale par rapport à celle des principaux antibiotiques connus en thérapeutique, même si elle partage des fonctions ou des groupements chimiques avec d'autres substances naturelles douées de propriétés antibiotiques. Ainsi L. ZELLER-CELSO fait remarquer qu'elle a en commun avec la griséofulvine un cycle furanique, mais qu'elle s'en différencie par toutes les autres caractéristiques. Elle n'a rien de commun avec les antibiotiques de structure stéroïde comme la céphalosporine N et l'acide fusidique. Pareillement, elle n'a rien en commun avec les antibiotiques à structure glutarimidique ou polyénique. Avec les macrolides (érythromycine, oléandomycine, spiramycine, etc.), elle a en commun la structure de la macromolécule, tandis qu'elle s'en différencie soit par la présence d'une liaison lactamique et l'absence de la liaison lactonique, soit par la présence d'un important noyau chromophore de nature aromatique. En revanche, elle n'a rien de commun avec les antibiotiques de nature aminoglycosidique (streptomycine et famille) ou N. glycosidique (streptotrycine), ainsi qu'avec les pénicillines, ou la céphalosporine C ou le groupe des tétracyclines.

La rifampicine, comme d'ailleurs toutes les rifamycines connues, peut entrer dans la seule catégorie, du reste assez mal définie, des « antibiotiques à nature aromatique contenant de l'azote », classe des plus hétérogènes puisqu'elle comprend des molécules aussi différentes que le chloramphénicol et la novobiocine. Avec cette dernière, les rifamycines partagent seulement une liaison lactamique, ce qui est trop peu pour suggérer une parenté chimique quelconque ; aussi bien, le mécanisme d'action des deux substances est totalement différent.

b) Caractéristiques physico-chimiques

La rifampicine, de poids moléculaire 822,09, se présente sous forme d'une poudre cristalline, inodore, de couleur rouge brun, stable à température ambiante, soluble dans le méthanol, le chloroforme et autres solvants organiques ; sa solubilité dans l'eau varie selon le pH : ainsi la rifampicine, légèrement soluble dans l'eau à un pH supérieur à 6 (0,28 à pH 7,5), l'est beaucoup plus pour un pH moindre.

La stabilité a été étudiée suivant le pH du milieu, fait important quand on sait que la rifampicine est administrée par voie orale :

— en milieu acide, la rifampicine est stable : environ 75 % du total est retrouvé après dix heures d'incubation à pH 2,28 et plus de 50 % après trente heures ;

— en milieu neutre et *a fortiori* en milieu alcalin, le composé est oxydé en la quinone correspondante ; la transformation ne s'effectue pas en présence d'un agent réducteur tel l'acide ascorbique. La rifampicine-quinone s'est révélée aussi active que la rifampicine sur le plan bactériologique *in vitro* et *in vivo*.

L'activité microbiologique de la rifampicine dans le sérum n'est pas altérée après conservation à 4°C pendant vingt jours et à la température ambiante pendant sept jours. Nous devons enfin signaler un dernier point en ce qui concerne la stabilité de la rifampicine : c'est qu'elle varie selon les milieux. Ainsi les chiffres des Concentrations Minimales Inhibitrices lors des études bactériologiques sont différentes selon le milieu utilisé.

Nous pouvons donc retenir que la rifampicine a une structure originale et qu'il est impossible *a priori* de la comparer à un corps dont le métabolisme est connu, mises à part les autres rifamycines ; la grande stabilité de l'antibiotique apparaît le second point important.

Deuxième partie

METABOLISME HEPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

Généralités

L'exposé préalable des connaissances sur le métabolisme de la rifampicine est nécessaire à la compréhension des accidents hépatiques observés ; mais, dans ce domaine relativement neuf, beaucoup d'inconnues subsistent encore et les moyens d'étude sont limités chez l'Homme comme chez l'Animal.

A côté des recherches effectuées par H. KEBERLE, H.G. MEYER-BRUNOT et collaborateurs à l'aide de rifamycines marquées, les déterminations des taux de rifampicine par une méthode microbiologique dans le sérum, divers organes et produits d'élimination représentent le moyen d'approche le plus important et le plus couramment utilisé ; mais il apparaît ainsi que le métabolisme hépatique ne peut être connu qu'indirectement et que son étude va de pair avec celles de l'absorption, de la diffusion, de l'élimination, en un mot avec celle du métabolisme général de l'antibiotique. C'est la raison pour laquelle, après une vue rapide sur le métabolisme de la rifampicine dans l'organisme, nous nous attarderons sur les mesures des taux sériques de rifampicine chez l'Animal et chez l'Homme, nous réservant, dans un second temps, d'interpréter ces résultats à la lueur d'autres déterminations des taux d'antibiotiques dans les tissus et les excréta. Nous terminerons par une synthèse sur le métabolisme hépatique de la rifampicine.

Métabolisme de la rifampicine dans l'organisme

De nombreux chercheurs se sont penchés sur ce problème. Les conclusions sont les suivantes : la rifampicine, administrée par voie orale, est totalement absorbée par la muqueuse intestinale, alors que son précurseur, la rifamycine S.V., ne l'est pratiquement pas ; la rifamycine S.V. est en effet peu absorbée et la faible fraction parvenue au foie est immédiatement et définitivement éliminée par la bile. La rifampicine, quant à elle, est véhiculée jusqu'au foie par le système porte puis, par les veines sus-hépatiques, gagne la circulation générale où l'on peut la caractériser.

Elle circule dans le sang liée aux protéines sériques pour la majeure partie (80 % environ) et sous forme libre, puis diffuse rapidement dans les différents organes où elle atteint de fortes concentrations tissulaires (les concentrations pulmonaires notamment étant supérieures aux taux sériques correspondants).

Le foie occupe une place prépondérante dans le métabolisme de la rifampicine, puisque les taux sériques sont fonction de la quantité de l'antibiotique que le foie, après l'absorption intestinale, libère dans la circulation générale. Le rôle du foie apparaît encore plus important quand on sait que l'élimination se fait essentiellement par voie biliaire et, plus accessoirement, rénale (les selles et les urines sont ainsi colorées en rouge orangé par la rifampicine, phénomène également observé en ce qui concerne les larmes et les expectorations). Enfin, fait fondamental, il existe un cycle entéro-hépatique maintenant les taux sériques de manière prolongée à un niveau élevé.

Taux sériques

Leur détermination représente le moyen d'étude essentiel après administration de différentes doses à plusieurs espèces animales et à l'Homme. Ces taux traduisent en effet la quantité de rifampicine libérée par le foie, soit directement lors de l'absorption et du premier passage hépatique, soit après élimination biliaire et réabsorption intestinale. Il faut cependant tenir compte de la quan-

tité fixée par les tissus et de la quantité éliminée définitivement par les urines et les selles.

L'étude des taux sériques est encore intéressante lors de l'administration simultanée de divers produits : brome-sulfone-phtaléine, Biligrafin..., car elle met en évidence un mécanisme de compétition hépatique. Les résultats sont d'autre part tout à fait superposables à ceux obtenus à l'aide de rifamycines marquées au carbone 14.

Nous rapportons donc dans un premier temps les mesures des taux sériques de rifampicine chez l'Animal et chez l'Homme.

a) Chez l'Animal

Le premier fait notable est que les taux sériques sont comparables après administration par voie orale ou par voie intraveineuse : l'absorption intestinale est donc complète.

Des taux plasmatiques plus élevés ont été obtenus après administration de la rifampicine à jeun, cela ayant bien été prouvé chez le Cobaye par G. Curci et collaborateurs avec les doses de 45 mg par kg de poids.

On constate que, suivant l'espèce, les taux sériques déterminés par une technique identique sont variables et que, d'autre part, le taux maximum est observé plus ou moins près de l'heure de l'administration. Les études ont été menées en deux temps : après administration unique par voie orale et lors d'administrations répétées.

Les résultats après administration unique par voie orale sont les suivants (P. Sensi et collaborateurs) :

— Chez le Rat : le taux maximum de rifampicinémie se situe vers la deuxième heure après la prise de 5 à 10 mg par kg. A la vingt-quatrième heure, le taux est nul pour les plus faibles posologies et voisin de 0 pour 10 mg/kg.

— Chez la Souris : les taux obtenus sont assez proches de ceux observés chez l'Homme (F. Grumbach et N. Rist indiquent, après prise unique de 10 mg/kg : 6,15 microgrammes par ml pour la Souris et 8,8 microgrammes par ml chez l'Homme).

— Chez le Cobaye : les taux constatés sont les plus bas par rapport aux autres espèces étudiées (entre 0,5 et 0,2 microgramme par ml pour 10 mg par kg ; 1 microgramme par ml pour 20 mg/kg).

— Chez le Chien, au contraire, ont été obtenus les taux les plus élevés : ainsi, pour des prises de 1,25 à 2,25 mg/kg, des taux sériques appréciables sont détectés et persistent longtemps, le taux maximum étant noté, cette fois, entre la quatrième et la sixième heure (H.G. Meyer-Brunot et collaborateurs ont cependant noté ce maximum deux heures après administration orale de 10 mg/kg de rifampicine marquée).

Après administration prolongée pendant plusieurs jours :

— Chez le Rat, on a constaté une tendance à la diminution des taux sériques.

— Chez le Chien, cette tendance est moins marquée ou absente et c'est dans cette espèce que la demi-vie est la plus élevée.

Il faut donc noter que le métabolisme est différent suivant les espèces et qu'il sera difficile de transposer rigoureusement les résultats chez l'Homme. Il en sera de même en ce qui concerne les études de la toxicité.

Un dernier fait essentiel qui nous éclaire sur le métabolisme hépatique de la rifampicine est le suivant : chez l'Animal, l'administration orale de cet antibiotique (à la dose de 40 mg/kg) retarde nettement l'élimination de la brome-sulfone-phtaléine, probablement du fait d'une compétition dans l'excrétion biliaire. D'autre part, chez les animaux recevant de la brome-sulfone-phtaléine ou un produit à élimination biliaire (Biligrafin), les taux sériques de rifampicine ont été notablement plus élevés que chez les animaux témoins. Dans ces conditions, une augmentation de l'excrétion urinaire a été aussi observée. Ainsi nous apparaît, pour la première fois, la notion d'une compétition entre l'élimination de la rifampicine et celle de la brome-sulfone-phtaléine suggérant un mécanisme identique ou du moins une étape commune.

b) Chez l'Homme

Nous n'avons pas eu la possibilité, dans le Service de Pneumologie de l'Hôpital Beaujon, d'effectuer de mesures des taux sériques ; mais il s'agit là d'un domaine désormais connu, de nombreux auteurs s'étant attachés à son étude. Les expériences ont été menées chez des sujets dont les maladies sont supposées ne pas agir sur l'absorption et l'élimination des drogues.

Les différences entre les résultats s'expliquent par les variations du protocole d'expérimentation : la dose étant ici unique, ailleurs fragmentée, la posologie étant variable, les méthodes mêmes de détermination des taux, si elles sont toutes basées sur le principe de l'inhibition d'une souche-test par des disques imprégnés du liquide à étudier, variant soit par la souche étudiée, soit par d'autres points plus ou moins importants (ainsi pour M. Bariéty et collaborateurs, la dilution des sérums et des étalons avec du tampon phosphate pur donne des résultats discordants et non comparables d'une série à l'autre). Enfin, il est encore possible qu'une thérapeutique associée soit venue troubler les résultats. Des conclusions générales peuvent cependant en être tirées :

— la rifampicine diffuse rapidement dans le sang et y atteint des taux élevés très supérieurs à la concentration minimale inhibitrice *in vitro* vis-à-vis du bacille tuberculeux ;

— la valeur des chiffres obtenus varie selon la dose administrée ; dans certaines limites cependant, les courbes de rifampicinémie en fonction du temps sont comparables. Le pic maximum est observé vers la troisième heure, puis les taux diminuent progressivement jusqu'à la vingt-quatrième heure.

Les études les plus faciles à comparer sont celles concernant l'administration de 600 mg par jour de rifampicine (soit environ 10 mg/kg), dose thérapeutique habituellement conseillée, en une seule prise orale le matin à jeun.

Nous rapportons tout d'abord les résultats que R. Parrot, J. Augier et collaborateurs, de Bligny, ont bien voulu nous communiquer :

Ils ont déterminé les taux de rifampicinémie chez 13 malades, pour la plupart de sexe féminin, porteurs d'une tuberculose

ancienne, étendue, la moyenne d'âge étant de 45 ans. Les dosages ont été effectués à l'Institut Pasteur de Paris, par la méthode des disques avec mesure du diamètre d'inhibition vis-à-vis d'une souche de *Bacillus brevis*. Le prélèvement a été pratiqué trois heures, six heures et neuf heures après la prise à jeun de 600 mg de rifampicine :

— le taux moyen à la 3e heure est de 12 mcg/ml ;
— le taux moyen à la 6e heure est de 5 mcg/ml ;
— le taux moyen à la 9e heure est de 2 mcg/ml.

Les auteurs constatent que les taux obtenus sont donc très supérieurs à la concentration minimale inhibitrice *in vitro* vis-à-vis du bacille tuberculeux.

Il faut cependant faire quelques remarques :

— la dose par kg a varié de 9,1 à 16,6 mg, les résultats n'étant pas proportionnels à la dose reçue, ce qui suggère des variations individuelles. Il est à signaler qu'aucune intolérance, aucune élévation des transaminases n'a été notée, même aux doses les plus fortes ;
— les dosages ont été effectués plusieurs jours après le début du traitement (du douzième au cent soixantième jour suivant les malades) et nous verrons que, comme chez l'Animal, des variations chez l'Homme ont été rapportées par d'autres auteurs en fonction de la durée du traitement.

Ces résultats sont cependant en accord avec ceux signalés par d'autres expérimentateurs : ainsi, après administration de 600 mg par voie orale, M. Zubiani et collaborateurs observent chez 8 malades des taux allant de 8 à 26 mcg/ml (troisième heure); A. Ninni et collaborateurs, chez 25 malades, des taux de 4 à 15 mcg/ml (deuxième heure); et S. Furesz et collaborateurs, chez 12 malades, des taux d'environ 9 mcg/ml (deuxième heure). Ces derniers auteurs ont, d'autre part, obtenu des concentrations détectables de rifampicine dans le sérum, même à la huitième heure, après prise d'une dose de 100 mg. Ils indiquent encore qu'après administration répétée, les valeurs obtenues deux ou quatre heures après la prise sont tantôt les mêmes chez quelques sujets, tantôt extrêmement différentes.

1. Influence du sexe :

G. Porven et G. Canetti ont effectué une très importante étude portant sur les taux sanguins et urinaires chez 68 tuberculeux pulmonaires après administration en une prise orale de 600 mg. La méthode utilisée a été la même que celle de R. Parrot, J. Augier et collaborateurs.

Après trois heures, le taux moyen était de 15,9 mcg/ml ; après six heures, de 9 mcg/ml. Les taux sont apparus plus élevés chez la Femme que chez l'Homme : chez la Femme (26 cas), en moyenne 20,8 mcg/ml et 11,7 mcg/ml respectivement ; chez l'Homme, de 12,9 mcg à 7,2 mcg/ml.

Il est à noter que les différences de taux constatées entre l'Homme et la Femme ne sont pas explicables seulement par la différence de doses apportées en mg par kg. D'ailleurs, à doses (mg par kg) égales, les taux moyens sont plus élevés chez la Femme que chez l'Homme. Même à la douzième heure, des taux actifs de l'ordre de 1 à 2 mcg/ml étaient encore décelables.

2. Influence de l'état fonctionnel digestif :

A la troisième et à la sixième heure, G. Porven et G. Canetti constatent que les taux sont sensiblement les mêmes, que les malades soient à jeun ou non, point sur lequel les opinions divergent ; ainsi M. Bariéty et collaborateurs, S. Furesz et collaborateurs, A. Ninni et collaborateurs indiquent que la prise de rifampicine strictement à jeun est un facteur essentiel pour obtenir les taux plasmatiques les plus élevés. Il pourrait, en effet, y avoir une compétition entre l'absorption intestinale de la rifampicine et celle des aliments.

3. Influence de la posologie et du mode d'administration :

Nous avons déjà signalé que la valeur des taux sériques varie selon la dose administrée, les courbes de rifampicinémie en fonction du temps étant cependant comparables entre certaines limites. Les chiffres atteints croissent avec la posologie puis, au-dessus

d'un certain seuil, augmentent plus vite qu'elle, ce qu'on explique par une saturation de la voie d'élimination biliaire. Nous avons précédemment exposé les résultats concernant l'administration de 600 mg/jour en une prise à jeun.

G. Brouet, P. Vergez et collaborateurs ont utilisé des doses différentes, à savoir deux prises buccales de 450 mg par vingt-quatre heures chez 17 malades : les résultats avec ce mode d'administration sont comparables à ceux obtenus avec une prise unique de 600 mg. Il existe une concentration sanguine maxima (environ 7 mcg/ml) deux heures après chacune des deux prises de 450 mg de rifampicine. La durée de chaque clocher est d'environ quatre heures. Les taux sériques résiduels observés vingt-quatre heures après la première prise sont toujours supérieurs ou égaux à 1 mcg/ml.

4. Variations lors des traitements prolongés :

La suite de leurs constatations rejoint un fait déjà observé par A. Ninni et collaborateurs comme par S. Furesz et collaborateurs (inconstamment cependant) : il existe lors des traitements prolongés une tendance à la diminution des taux plasmatiques. Leur étude montre une chute des taux maxima avec taux résiduel, vingt-quatre heures après la première prise, toujours inférieur à 1 mcg/ml au septième jour.

Chez 5 malades, les taux moyens des clochers sont descendus jusqu'au soixantième jour pour atteindre des valeurs en majorité inférieures à 2 mcg/ml. Une remontée des taux a ensuite été observée au quatre-vingt-dixième jour. Chez 6 autres malades, une première chute des taux moyens a été notée à des jours différents ; chez 5 d'entre eux, la chute est suivie d'une remontée (environ au soixantième jour) et enfin, d'une nouvelle chute décalée au quatre-vingt-dixième jour. Chez 6 malades dont le traitement a été interrompu avant le quatre-vingt-dixième jour pour des raisons diverses (soit insuffisance thérapeutique, soit raisons extérieures à cette étude), a été notée une diminution des taux sériques et chez 2 d'entre eux une remontée nette au soixantième jour.

A. Delaude et collaborateurs signalent que la valeur du pic maximum semble stable après un et deux mois de traitement après 600 mg comme après 900 mg. Ils ont cependant noté à la douzième heure une tendance discrète à la chute des taux sériques.

R. Bastin, J.C. Péchère et collaborateurs, par contre, ont constaté une baisse de la concentration sérique au cours du traitement de 5 malades : ainsi, pour une posologie de 20 mg/kg fractionnée en deux prises égales espacées de douze heures, les taux sériques étaient au début du traitement de 7 à 15 mcg/ml à la deuxième heure, et de 1 à 3 mcg/ml à la douzième heure. Après une semaine, alors que la posologie n'avait pas varié, une baisse très appréciable des taux sanguins s'est manifestée, en particulier six, huit et douze heures après la prise du médicament. Cette diminution s'est poursuivie avec le temps, de telle sorte qu'après trois semaines à un mois de traitement, la concentration sérique de la rifampicine est devenue inférieure à 1 mcg/ml à la huitième heure et quasi nulle à la douzième heure.

M. Bariéty et collaborateurs, surtout, ont rigoureusement étudié le phénomène chez des malades recevant 900 mg par jour en une prise à jeun. Les résultats sont en accord avec ceux de G. Curci et collaborateurs : au cours de traitements prolongés, on observe, dès le quinzième jour, une chute modérée du taux maximum au clocher de concentration à la troisième heure (de 16,2 mcg/ml au premier jour à 12,1 mcg/ml au vingt et unième jour, le chiffre se stabilisant ensuite en légère décroissance, avec de petites oscillations jusqu'à 11,1 mcg/ml au quatre-vingt-dixième jour). Deux malades seulement ont été testés après le troisième mois et leurs chiffres ne paraissent pas montrer de décroissance ultérieure.

Il a surtout été noté une chute très importante du taux à la huitième heure (de 12,4 mcg/ml au départ à 3,8, puis 2,5 mcg/ml, respectivement aux quinzième et vingt et unième jours et à partir de la quatrième semaine, une stabilisation en légère décroissance).

Enfin, à partir de quelques dosages, il a été déterminé qu'après deux mois de traitement le taux résiduel à la seizième heure varie de 0 à 1 mcg/ml et, à la vingt-quatrième heure, il paraît nul.

5. Influence d'une association médicamenteuse sur la liaison de la rifampicine aux protéines sériques :

Avant de quitter ce domaine des taux sériques, il importe de rappeler que la rifampicine est présente dans le sang, surtout sous forme liée aux protéines plasmatiques : ainsi, *in vitro,* il a été démontré que cet antibiotique est lié aux protéines sériques bovines dans des pourcentages variant approximativement en raison inverse de la concentration de l'antibiotique (92, 89, 79 % pour des concentrations respectives de 5, 20 et 100 mcg/ml).

La fixation de la rifampicine sur les protéines a été particulièrement bien étudiée par G. Curci, A. Ninni et collaborateurs : ces auteurs ont expliqué pourquoi des concentrations plasmatiques élevées de rifamycine S.V. étaient remarquablement moins efficaces sur le plan thérapeutique que des concentrations de rifamycine A.M.P. beaucoup moins importantes (le problème s'étant posé du fait de la meilleure activité antituberculeuse de la rifamycine S.V. *in vitro*). La fixation protéique est identique pour les deux antibiotiques, de l'ordre de 80 à 85 %, mais il y a une très grande différence en ce qui concerne la fraction libre : celle-ci est à peu près entièrement ionisée dans le cas de la rifamycine S.V., tandis qu'elle ne l'est pas du tout dans le cas de la rifampicine ; or, une ionisation importante va de pair avec une lipophilie médiocre. Une prédominance de cette dernière étant très utile pour permettre le franchissement de la barrière cellulaire, on conçoit que la rifamycine S.V. pénètre peu à l'intérieur des cellules, au contraire de la rifamycine A.M.P. qui se révèle ainsi beaucoup plus efficace (en dehors du fait que, pour obtenir des concentrations élevées et persistantes de rifamycine S.V., il faut administrer par voie parentérale des doses beaucoup plus importantes et rapprochées). Les taux sériques de rifampicine sont à la fois beaucoup plus élevés et plus durables que ceux de la rifamycine S.V. Cette propriété que possède la rifampicine libre d'être non ionisée et diffusible explique que des taux thérapeutiquement efficaces aient été obtenus dans le liquide pleural et autres exsudats (Ecole de A. Blasi); de même,

en ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien (G. Curci), puisque des taux de quelques microgrammes par ml ont été obtenus.

Un dernier fait intéressant est apparu : c'est l'interférence entre rifampicine et P.A.S. au niveau protéique : le P.A.S., à des taux plasmatiques réalisables par la perfusion veineuse, libère une fraction considérable de la rifampicine fixée par les protéines par compétition au niveau des récepteurs.

Les taux sériques de rifampicine n'ont malheureusement pas été déterminés à notre connaissance lors d'associations autres, en particulier avec l'isoniazide.

c) Conclusions

On peut ainsi conclure de ces mesures des taux sériques :

1° Que la rifampicine est facilement et rapidement absorbée par la muqueuse intestinale.

2° Qu'elle atteint des concentrations sanguines élevées et durables, le maximum étant atteint chez l'Homme vers la troisième heure, des taux appréciables étant encore détectés au bout de vingt-quatre heures, tout au moins avec les doses utilisées habituellement en thérapeutique.

3° Que l'état fonctionnel digestif influence peu l'absorption bien que celle-ci soit plus rapide et un peu plus importante pour une prise à jeun.

4° Que le sexe a une certaine importance, puisqu'à doses en mg par kg égales, les taux atteints sont supérieurs chez la Femme à ce qu'ils sont chez l'Homme.

5° Que l'administration concomitante de P.A.S. libère une fraction de la rifampicine liée aux protéines sériques.

6° Qu'après administration prolongée de rifampicine, les concentrations sanguines diminuent déjà après sept à quinze jours de traitement et restent plus basses qu'initialement ensuite (une tendance à la remontée des taux se produirait après le deuxième mois, selon G. Brouet et collaborateurs). Ce phénomène de dimi-

nution des taux sériques pourrait résulter d'une accumulation tissulaire ou d'une élimination urinaire accrue. Nous allons voir qu'il n'en est rien.

Elimination de la rifampicine

La rifampicine est éliminée dans de fortes proportions par la bile et les urines.

a) Chez l'Animal

Les études de H. KEBERLE et collaborateurs, à l'aide de rifampicine marquée chez le Rat, ont montré que trois heures après administration intra-veineuse de 10 mg/kg, la quantité éliminée par le foie représente environ 16 % de la dose radioactive administrée, tandis que la quantité éliminée dans les urines de vingt-quatre heures correspond à 10 % de cette dose totale et la quantité éliminée dans les fèces, pendant le même temps, à 42 %.

L'excrétion biliaire maximum se situe à la quarante-cinquième minute et atteint 70 mg/100 ml. Il faut cependant noter que la radioactivité mesurée concerne à la fois la rifampicine et ses métabolites dont certains sont bactériologiquement inactifs.

Chez le Cobaye, les taux hépatiques et biliaires sont supérieurs à ce qu'il sont chez le Rat, ce qui peut expliquer la différence des taux sériques entre ces deux espèces, ceux du Rat étant très supérieurs à ceux du Cobaye, comme nous l'avons déjà signalé.

b) Chez l'Homme

Les taux biliaires restent constants entre la cinquième et la douzième heure. Les résultats de l'administration de doses variables de rifampicine (150, 300 et 450 mg) semblent indiquer que l'élimination biliaire de l'antibiotique atteint un maximum déjà après 300 mg et qu'il n'y a plus d'élévation au-delà, même en augmentant la posologie.

Au contraire, il n'y a pas de tels plateaux en ce qui concerne l'élimination urinaire et, au moins à des doses supérieures à 450 mg, l'élévation semble parallèle à la dose administrée. Après une prise unique de 450 mg par voie buccale, les taux urinaires dépassent de loin les taux biliaires (au contraire de ce qu'on observe pour 150 mg). Après administration orale de 300 mg de rifampicine marquée, 30 à 40 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines pendant les soixante-douze premières heures, c'est-à-dire une faible part seulement. Environ 25 % de cette quantité éliminée représente la rifampicine non modifiée, le reste étant métabolisé. Enfin la quantité de métabolites éliminée par l'urine augmente avec le temps.

Dès 1967, S. Furesz et collaborateurs avaient étudié l'élimination biliaire et urinaire de la rifampicine. Chez 3 patients ayant reçu une dose unique de 150 mg, ils ont déterminé que l'élimination s'effectue principalement par la bile, mais que des taux thérapeutiquement actifs sont atteints aussi dans les urines. Ils ont montré d'autre part que l'élimination est assez lente et que les taux sanguins persistants sont, en fait, parallèles aux concentrations biliaires et urinaires durables, même quarante-huit ou soixante heures après l'administration.

Les concentrations urinaires de rifampicine après administration d'une dose unique de 450 mg ont été étudiées chez 3 autres patients : les valeurs obtenues sont beaucoup plus élevées qu'avec une dose de 150 mg et correspondent aux taux sériques plus importants.

Les valeurs de la clearance totale et de la demi-vie comparées aux volumes de distribution absolu et relatif (par rapport au poids corporel) ont confirmé encore la lente élimination de l'antibiotique. Ces mesures ont été effectuées chez 10 volontaires bien portants ayant reçu une dose unique de 25 mg de rifampicine en une seule fois et par voie intra-veineuse (injection de 15 ml au total). Ainsi la clearance totale est de 612,42 ml par minute, la demi-vie de deux heures trois minutes, le volume de distribution absolu de 103.856,70 ml et le volume de distribution relatif de 1,619 ml par gramme. Il a été montré, en outre, que la demi-vie augmente avec la dose administrée, ainsi elle est de 1 h 53 après administration

buccale de 100 mg et 5 h 28 après 900 mg : la concentration maximum et la vitesse de décroissance sont fonction de la dose administrée. La valeur élevée du volume de distribution relatif suggère que la diffusion tissulaire est excellente et que les concentrations dans les tissus pourraient être plus élevées que les taux sanguins. C'est ce qu'ont confirmé les déterminations directes, sur plusieurs organes et tissus de l'organisme.

Ces taux tissulaires ont été souvent supérieurs en effet aux taux sériques. Cependant nous retiendrons que la diffusion est relativement médiocre dans les exsudats, dans le liquide céphalo-rachidien et dans le tissu osseux (les chiffres sont en effet de quelques mcg/ml seulement, voisins de la C.M.I. vis-à-vis du bacille tuberculeux *in vitro*). Elle est au contraire excellente dans le poumon, mais les chiffres les plus élevés ont été obtenus à partir d'échantillons de bile prélevés par drain de Kehr chez des malades récemment cholécystectomisés.

Ainsi, trois à cinq heures après administration de 150 mg par voie buccale en une prise, et pour des taux sériques de 1,14 à 1,80 mcg/ml, on trouve des taux hépatiques de 22 à 27,90 mcg/g et des taux biliaires de 40,95 à 538,50 mcg/ml. Par ailleurs, la présence de rifampicine dans les tissus, même treize à quinze heures après administration de 450 mg, indique une décharge lente à partir des organes, et cela pourrait expliquer pourquoi, même quarante-huit et soixante heures après administration, des concentrations appréciables de l'antibiotique ont été trouvées encore dans la bile et les urines.

L'élimination de la rifampicine a été étudiée chez 3 sujets suivis respectivement pendant vingt-quatre, quarante-huit et soixante-douze heures. A la vingt-quatrième heure, 54,3 % du total administré a été retrouvé dans la bile et l'urine du premier sujet ; à la quarante-huitième heure, 67,1 % ; et à la soixante-douzième heure, 40,9 %. Rien ne permet actuellement de savoir si le total restant de l'antibiotique est métabolisé, non absorbé, puis éliminé dans les fèces ou s'il est retenu dans les tissus.

Cependant, il ne semble pas s'agir d'un déficit partiel d'absorption, puisque S. Furesz et collaborateurs ont déterminé l'éli-

mination urinaire et fécale chez un sujet pendant six jours. Ils ont retrouvé 22,26 % de la dose administrée dans les fèces et 26,10 % dans les urines.

G. Porven et G. Canetti ont mesuré chez 42 malades recevant 600 mg/j en une prise les taux urinaires parallèlement aux taux sériques. Les résultats ont été de 178 mcg/ml à la troisième heure et 138 mcg/ml à la sixième heure en moyenne. Surtout, ils ont montré que les taux urinaires n'étaient pas influencés par le sexe, contrairement aux taux sériques. Il n'y a donc pas de parallélisme strict. Par ailleurs, la baisse du taux urinaire entre la troisième et la sixième heure est un peu moins importante que celle du taux sérique (22 % contre 43 %); chez 1/3 des malades, une remontée a même été observée, alors qu'il ne s'en produit jamais pour les taux sériques.

Enfin, R. Bastin et collaborateurs ont étudié les taux sanguins et urinaires chez 5 malades au cours de traitements prolongés. Ils ont constaté, comme nous l'avons déjà signalé, une baisse très appréciable des taux sanguins après une semaine de traitement, alors que la posologie n'avait pas varié ; mais parallèlement, ils ont aussi noté une diminution de l'élimination urinaire du produit, ce qui exclut une responsabilité rénale et suggère de plus que l'élimination biliaire s'est accrue. Il n'en existe cependant aucune preuve expérimentale directe.

Métabolisme hépatique proprement dit

a) Généralités

Des notions précédemment exposées, il ressort que la rifampicine s'accumule précocement dans le foie où on la détecte à des concentrations considérables ; elle en est ensuite éliminée en partie par voie biliaire.

Les transformations que subissent les médicaments dans l'organisme, sans qu'il s'agisse toujours d'un processus de détoxication

au sens propre du mot, sont diverses : les principales consistent en conjugaisons telles la glycuronoconjugaison, la sulfoconjugaison, la combinaison avec des acides aminés, en oxydations et réductions, en méthylations et déméthylations, en hydrolyses sous l'action d'estérases, en transformations plus ou moins complexes dont l'acétylation et la désacétylation. Ainsi l'acide paraminobenzoïque, les sulfamides subissent l'acétylation sur la fonction amine en para ; de même l'isoniazide est inactivé par acétylation dans le foie. Inversement, la diamorphine (héroïne) subit une désacétylation partielle.

b) Désacétylation

S. Furesz, N. Maggi, L.T. Tenconi et collaborateurs ont, à la suite d'études analytiques effectuées par chromatographie, prouvé qu'une partie de la rifampicine est présente à l'état désacétylé dans la bile et dans l'urine de l'Homme comme celles du Rat. La désacétylation a lieu en position 25 de la molécule. La quantité de désacétyl-rifampicine augmente graduellement dans la bile humaine après l'administration du médicament : alors que dans les échantillons de bile prélevés deux à trois heures après l'administration du médicament, elle représente la moitié environ de la rifampicine totale, à partir de la cinquième, sixième heure, elle est présente à 100 % sous forme désacétylée. Dans les urines de l'Homme, la désacétylation n'est jamais complète et la désacétyl-rifampicine représente seulement 30 à 60 % des rifampicines totales.

Le processus de métabolisation est un peu différent chez l'Animal et suivant les espèces, surtout du point de vue quantitatif. Dans la bile du Chien et du Rat on trouve, à côté de la désacétyl-rifampicine, un autre produit : la N.déméthyl-rifampicine. Par ailleurs, la transformation de la rifampicine n'atteint jamais la quasi-totalité comme chez l'Homme, mais uniquement 50 % environ de la rifampicine totale est transformée en désacétyl-rifampicine et N.déméthyl-rifampicine. Toujours chez le Chien et le Rat, on retrouve la N.déméthyl-rifampicine dans les urines. Par contre, chez l'Homme, le Cobaye et le Lapin, on ne retrouve de N.déméthyl-rifampicine ni dans la bile, ni dans les urines.

Quelques considérations et hypothèses peuvent ainsi être formulées : la désacétyl-rifampicine administrée chez l'Homme *per os* ne passe pas dans la circulation sanguine générale, mais on la retrouve dans la bile, ce qui témoigne de sa circulation entéro-hépatique restreinte. La désacétyl-rifampicine est, d'autre part, modérément absorbée par voie orale chez le Rat et le Chien. Cela pourrait expliquer les différences de vitesse de chute des taux sériques entre les différentes espèces animales et l'Homme ; chez ce dernier, la rifampicine éliminée par la bile est réabsorbée puis envoyée dans la circulation générale, mais uniquement dans les premières heures qui suivent l'administration, jusqu'à désacétylation presque complète (il n'y a pratiquement plus alors de cycle entéro-hépatique).

Chez le Chien, par contre, la rifampicine n'est désacétylée que partiellement, de sorte que sa réabsorption est continue et qu'elle conserve des concentrations sanguines élevées et prolongées. Tout cela pourrait avoir une influence considérable sur la toxicité de la rifampicine, puisque S. Furesz et collaborateurs ont constaté quelques signes modiques d'intolérance aux doses les plus élevées chez le Chien (à savoir 15 mg/kg tous les jours pendant six mois) et un manque quasi absolu de toxicité chez l'Homme. On ne peut s'empêcher de se demander si l'administration de rifampicine chez les insuffisants hépatiques ne risque pas de faire apparaître une toxicité relative de l'antibiotique.

Enfin, des études ont démontré la présence de désacétyl-rifampicine dans le sang chez l'Homme. Les premiers chiffres obtenus font état de 10 à 50 % de la rifampicinémie selon les temps de prélèvement. Un fait fondamental est à noter, le processus de désacétylation diminue peu la valeur thérapeutique de la rifampicine vis-à-vis du bacille tuberculeux.

Chez l'Homme, le foie semble donc, par un processus dit de détoxication, entraîner l'élimination de la rifampicine, puisque le produit métabolisé en grande partie sous forme de désacétyl-rifampicine n'est presque plus réabsorbé et est éliminé définitivement par la bile, une faible proportion seulement passant dans le sang et une fraction étant retrouvée dans les urines.

c) Mécanisme de l'élimination biliaire

On ne peut encore que l'entrevoir à la lueur de certains faits. Nous avons déjà noté la compétition qui existe entre l'élimination biliaire de la brome-sulfone-phtaléine et celle de la rifampicine chez l'Animal : l'administration de brome-sulfone-phtaléine donne des courbes de rifampicinémie plus élevées et retarde l'excrétion de la rifampicine ; il en est de même du Biligrafin employé dans la cholécystographie et surtout de la bilirubine. A l'inverse, on sait que l'administration simultanée de rifampicine et de brome-sulfone-phtaléine entraîne une rétention de cette dernière. Il apparaît donc une limite dans les possibilités d'excrétion du foie. Ce fait est confirmé par l'observation suivante : chez l'Homme sain, une augmentation de la dose quotidienne entraîne une élévation plus que proportionnelle des taux sériques et urinaires. Par ailleurs, au-delà de 450 mg, la capacité excrétoire du foie étant atteinte, les taux biliaires restent constants. Le mécanisme même est donc problématique : la rifampicine pénètre dans la cellule hépatique, mettant peut-être en jeu un système enzymatique au pôle vasculaire. Elle subit une série de transformations dont la désacétylation qui n'est cependant pas nécessaire à l'excrétion biliaire. Il ne semble pas y avoir de glycuroconjugaison. Enfin au pôle biliaire pourraient intervenir d'autres enzymes. Ce ne sont là en fait que des hypothèses.

d) Variations de la capacité excrétoire

Nous avons vu que lors des administrations prolongées, les taux sériques de rifampicine diminuaient, les taux urinaires montrant une tendance identique. Plusieurs explications de ce fait nous semblent possibles :

— L'absorption intestinale pourrait diminuer lors d'administrations prolongées, mais une telle adaptation de la muqueuse intestinale à l'apport d'un antibiotique serait originale et semble peu probable en fait.

— La rifampicine pourrait aussi s'accumuler dans les tissus de façon croissante, au cours du temps, mais une saturation viendrait rapidement limiter le phénomène.

— La rifampicine est peut-être davantage dégradée en produits inactifs sur des souches bactériologiques diverses (rappelons que ce principe est à la base des déterminations de concentrations). Des expériences très récentes tendent à confirmer cette hypothèse puisque le germe-test utilisé par tous les auteurs ayant fait état d'une diminution des taux sériques lors d'administrations prolongées est *Sarcina lutea ;* or, la désacétyl-rifampicine notamment est beaucoup moins active que la rifampicine sur ce germe, alors qu'elle l'est autant sur le bacille tuberculeux. Une remarque s'impose sur le plan thérapeutique : si les baisses progressives des concentrations sanguines s'expliquent par la part plus grande de désacétyl-rifampicine, l'activité antituberculeuse restera en fait peu modifiée.

— L'hypothèse la plus plausible semble en fait résider dans une élimination biliaire accrue et nous allons voir qu'une accélération de la désacétylation pourrait, là encore, être responsable des faits observés. D'une manière générale, P. Gervais fait remarquer que les voies métaboliques correspondant aux transformations des substances étrangères ont pour caractère fondamental d'être stimulées au fur et à mesure de l'augmentation de l'apport exogène. Ainsi, pour une dose donnée du médicament, les taux sanguins obtenus et la durée de l'action diminuent après une administration prolongée. Il existe donc une adaptation des enzymes du métabolisme des toxiques, enzymes qui ont leur siège surtout dans les microsomes hépatiques. P. Gervais signale d'autre part la possibilité que ce soit l'intensité du métabolisme hépatique des substances étrangères qui permette l'apparition des lésions cellulaires.

En ce qui concerne la rifampicine, nous avons vu que la désacétylation entraîne des propriétés nouvelles dont la principale réside dans l'absorption intestinale extrêmement faible. Ainsi une désacétylation accrue de la rifampicine au fur et à mesure des jours, entraînant une diminution de la réabsorption intestinale, expliquerait aisément la baisse des taux sériques, ce phénomène étant majoré par la part de désacétyl-rifampicine plus importante dans le sang, cette désacétyl-rifampicine agissant justement peu sur le germe-test : *Sarcina lutea*. Aucune preuve directe de ces faits n'a été publiée actuellement.

Cependant l'existence d'une adaptation hépatique au cours de l'administration prolongée de rifampicine est prouvée, indirectement, par M. Bariéty, P. Constans et collaborateurs : alors que les taux sériques avaient diminué, l'arrêt du traitement pendant un mois, puis la reprise de celui-ci aux mêmes doses ont permis d'observer que les courbes de rifampicinémie atteignent encore une fois le niveau initial et souvent même le dépassent. La baisse des taux sériques peut être expliquée par l'élimination accrue résultant de la stimulation des enzymes hépatiques entrant dans le métabolisme du médicament. Ces enzymes, soumis à un travail moins intense durant le mois d'interruption de la thérapeutique et mis ainsi au repos, ne seraient pas plus capables d'éliminer fortement la rifampicine dès la réadministration que lors du traitement initial.

Si ce fait est exact, l'administration prolongée de rifampicine chez des insuffisants hépatiques ne devrait pas entraîner de diminution des taux sériques, puisque l'adaptation est alors impossible. C'est ce qu'ont confirmé les dosages effectués par M. Bariéty, P. Constans et collaborateurs chez des hépatiques : parmi les 27 malades de leur étude, 4 avaient, à des degrés divers, d'importantes perturbations cellulaires hépatiques (traduites par une sérum-albumine très basse, un cholestérol estérifié et total bas, etc.), mais un seul était ictérique. Ces 4 malades ont eu, à tous les jours du traitement, des taux sériques très fortement plus élevés que le taux moyen : à la troisième heure, le taux est déjà supérieur à celui des témoins, mais c'est surtout à la huitième heure que la différence est sensible, puisqu'il est quatre à cinq fois supérieur à la moyenne du lot témoin ; le taux résiduel à la seizième heure était, lui aussi, supérieur à la norme. Fait essentiel, ces concentrations sont demeurées constantes au cours du traitement et n'ont accusé aucune chute tout au long d'une thérapeutique très prolongée, comme cela s'est produit chez la totalité des autres sujets.

Trois des 4 insuffisants hépatiques ont toujours été anictériques. Il n'a pas semblé, chez ceux-ci, y avoir de gêne à l'excrétion biliaire et l'explication de ces faits peut donc être cherchée dans l'existence de ces altérations cellulaires hépatiques qui entravent l'activité microsomiale et le catabolisme de la rifampicine, per-

mettant la persistance de taux plus élevés. Ces faits ont par ailleurs été signalés chez des animaux d'expérience et chez un malade ictérique.

Un dernier point n'est pas encore éclairci : c'est celui du niveau auquel s'effectue la compétition entre bilirubine, brome-sulfone-phtaléine et rifampicine ; on sait que la bilirubine indirecte, provenant du système réticulo-endothélial, liée aux protéines plasmatiques, pénètre dans les cellules hépatiques par un mécanisme enzymatique probable (un déficit congénital entraînerait une maladie de Gilbert I ; la novobiocine entraînerait un déficit acquis). La bilirubine subit, à l'intérieur de la cellule, une glycuroconjugaison à partir de l'acide uridine-diphospho-glycuronique sous l'action d'une glycuronyl-transférase et, plus accessoirement, subit une sulfoconjugaison (le déficit enzymatique congénital entraînant une maladie de Gilbert II ou une maladie de Crigller Najar suivant que les autres glycuroconjugaisons ne sont pas ou sont atteintes ; la novobiocine interviendrait là aussi). Enfin la bilirubine conjuguée hydrosoluble est excrétée dans les capillicules biliaires par un mécanisme enzymatique encore, semble-t-il (le déficit entraînant un ictère à bilirubine conjuguée prédominante dans la maladie de Dubin-Johnson ou le syndrome de Rotor).

En ce qui concerne la brome-sulfone-phtaléine, on sait qu'elle circule, pour la plus grande partie, sous forme liée aux protéines plasmatiques. Elle pénètre dans la cellule hépatique (sous forme liée ou non ?) par un mécanisme enzymatique probable. Elle se fixe aux protéines cellulaires, est conjuguée avec le glutathion, mais cette conjugaison n'est pas indispensable à son excrétion dans la bile. Enfin, au pôle biliaire de l'hépatocyte, elle est transférée de manière active dans la bile.

Nous avons vu où en sont les connaissances sur le métabolisme hépatique de la rifampicine.

Au total, il est impossible actuellement de préciser à quels niveaux la bilirubine, la brome-sulfone-phtaléine et la rifampicine interfèrent entre elles au cours de leur traversée hépatique. Certes, des ictères à bilirubine libre ont été décrits avec la rifamycine S.V., ce qui peut du reste laisser supposer plusieurs mécanismes : défaut

de pénétration intra-hépatocytaire au pôle sinusoïdal ou défaut de glycuroconjugaison de la bilirubine (les autres glycuroconjugaisons pouvant au demeurant être intactes comme dans le Gilbert II). On pourrait même supposer qu'apparaissent des glycuronidases scindant les composés déjà formés. Mais nous allons voir, avec l'étude de nos observations, qu'en ce qui concerne la rifampicine les 12 ictères constatés ont tous été à bilirubine mixte.

Troisième partie

ACCIDENTS ET INCIDENTS HEPATIQUES

Accidents observés dans la série des 50 premiers malades tuberculeux ayant reçu de la rifampicine dans le Service de Pneumologie de l'Hôpital Beaujon d'avril 1968 à avril 1969, le produit étant administré par voie buccale, en une prise unique, le matin à jeun.

Les premiers accidents qui se sont présentés à nous, nous ont fortement surpris. Aussi, certains de nos malades n'ont-ils pas été soumis aux bilans biologiques que nous ne manquons pas de faire actuellement avant d'entreprendre la thérapeutique. Enfin, notre inexpérience initiale a fait que nous avons prescrit quelquefois, en milligrammes par kg de poids corporel, des doses quotidiennes qu'aujourd'hui nous hésiterions à donner, et nous a conduits à administrer de la rifampicine à des malades qui avaient de grosses atteintes hépatiques d'origine alcoolique. Nous pensions, mais à tort, que les éthyliques devaient bénéficier d'un médicament dont la bonne tolérance était communément admise. Parmi les 50 malades de notre série, 12 ont fait des ictères dans le Service et 3 ont eu simplement des hypertransaminasémies modérées sans ictère. Sur nos 12 ictériques, 4 sont morts. Un ictère nous a, par ailleurs, été signalé chez un éthylique aux fonctions hépatiques perturbées, mis à la rifampicine alors qu'il nous avait quittés ; nous ne possédons pas de renseignements suffisants sur ce cas et c'est pourquoi nous l'excluons de cette étude.

Nous exposerons en premier lieu les observations des malades décédés.

• OBS. N° 1

M. S... Pierre, quarante-quatre ans, ancien garçon de café S.D.F., a été hospitalisé dans le Service du 19 juillet au 2 août 1968. Il était atteint d'une tuberculose pulmonaire très étendue, excavée, bacillifère. Cet éthylique connu, porteur d'une hépatomégalie, était en très mauvais état général : cachexie, fièvre à 39°5... Le traitement comportait : rifampicine, 600 mg/j ; I.N.H., 450 mg/j ; streptomycine, 1 g/j ; prothionamide, 500 mg/j ; prednisone, 30 mg/j. Nous ne possédons pas d'exploration hépatique avant traitement.

Au neuvième jour du traitement est apparu un ictère à bilirubine mixte (conjuguée 16 mg/l, libre 10 mg/l). Les phosphatases alcalines atteignaient 12 UB, le cholestérol total 1,10 g/l, le cholestérol estérifié 0,60 g/l, d'où un rapport d'estérification de 0,54. Les tests de floculation étaient perturbés : *Gros : 0,90 ml,* Thymol et Kunkel-phénol : normaux, *Popper : 50 UV,* l'électrophorèse des protéines sanguines objectivait une baisse de l'albumine et un bloc $\beta\gamma$. Par contre, les transaminases n'étaient que modérément élevées : S.G.O.T. 50 u, S.G.P.T. 44 u.

Le malade est décédé rapidement, ictérique, dans un tableau cachectique irréversible, sans qu'on ait obtenu tous les examens biologiques voulus.

Cette lacune, l'existence d'un éthylisme, le mauvais état général et l'association de prothionamide à la rifampicine ne permettent pas de conclure.

• OBS. N° 2

M. O... Armand, cinquante-neuf ans, pesant 73,4 kg pour 1,58 m, ancien « cadre du secteur privé », a été hospitalisé du 23 août au 20 septembre 1968. Il est entré dans le Service pour une rechute de tuberculose pulmonaire. Il s'agissait d'un éthylique en décompensation ictéro-œdémato-ascitique lors de son admission. Une aggravation de l'ictère et de l'insuffisance cellulaire hépatique, une baisse de la diurèse ont été observées au neuvième jour d'un traitement associant à la rifampicine (600 mg/j, soit 8 mg/kg) : I.N.H. 600 mg/j et Pasalca 15 g/j.

En effet, la bilirubinémie totale est passée de 23 mg/l avant traitement à 190 mg/l (dont 120 mg de conjuguée). Les transaminases S.G.O.T. et S.G.P.T., de 25 et 27 unités avant traitement, se sont élevées respectivement à 65 et 30 unités. Le cholestérol total a chuté de 1,70 g/l à 0,90 g/l, le rapport d'estérification étant passé de 0,47 à 0,40. Par contre, les tests de floculation ont varié diversement : le Thymol s'est amélioré de 38 à 14 UV, de même que le Popper qui est pourtant resté perturbé (70 à 54). Le Gros, par contre, est passé de 1,40 à 1 ml. Enfin, la veille du décès, le taux de prothrombine était à 26 %.

Dès l'aggravation de l'ictère, le traitement a été interrompu. Le malade est décédé huit jours plus tard dans un tableau de coma hépatique. Il n'y a pas eu de vérification, la famille s'y étant opposée.

Il semble, dans ce cas, que la rifampicine ait majoré brutalement la décompensation hépatique.

• OBS. N° 3

Madame P... Louise, quarante-neuf ans, pesant environ 45 kg pour 1,56 m, sans profession, a été hospitalisée du 19 novembre au 3 décembre 1968. Elle était atteinte d'une tuberculose pulmonaire chronique avec insuffisance respiratoire. On ne connaissait aucun antécédent hépatique chez cette femme, cependant indocile. Le traitement a comporté : rifampicine 900 mg/j (soit environ 20 mg/kg), I.N.H. 450 mg/j, éthambutol 1.000 mg/j. L'exploration fonctionnelle hépatique pratiquée au deuxième jour du traitement montrait : bilirubine totale 4 mg/l, cholestérol total 2 g/l, cholestérol estérifié 1,20 g/l, rapport d'estérification 0,60, temps de Quick 65 %, protides totaux 72 g/l, électrophorèse des protéines sériques : albumine 37 %, α_1 7 %, α_2 15 %, β 19 %, γ 22 %, épreuves de floculation peu perturbées, transaminases S.G.O.T. 41 u, S.G.P.T. 23 u.

Un ictère est apparu au dixième jour du traitement. Il s'est agi d'un ictère à bilirubine mixte et, au cinquième jour de celui-ci, l'exploration hépatique montrait : bilirubine totale 70 mg/l, bilirubine libre 30 mg/l, bilirubine conjuguée 40 mg/l, cholestérol total 0,90 g/l, cholestérol estérifié 0,40 g/l, rapport d'estérification 0,44, taux de prothrombine inférieur à 10 %, épreuves de floculation peu modifiées (mais Gros passé de 2 ml à 1,40 ml), transaminases S.G.O.T. 380 u, S.G.P.T. 355 u (les chiffres ayant été respectivement de 900 u et 200 u deux jours plus tôt). La diurèse devait diminuer progressivement pour devenir inférieure à 500 ml par jour au quinzième jour du traitement.

Au sixième jour de l'ictère, la malade est décédée dans un tableau clinique de coma hépatique associé à un syndrome hémorragique.

La vérification a montré un foie de 1.520 g, mou, parsemé de petits nodules jaunâtres de 1 mm de diamètre. Le système porte était libre ; la rate normale. L'étude histologique du foie a révélé :

« — Une architecture normale.

— Des espaces portes de taille normale sans fibrose.

— Une nécrose très intense du parenchyme, respectant des travées hépatocytaires atteintes de lésions dégénératives et de quelques vacuoles de stéatose, qui siégeait soit autour des veines sus-hépatiques, soit autour des espaces portes. Ces derniers contenaient un infiltrat cellulaire inflammatoire fait de poly-

nucléaires et de cellules rondes, infiltrat qu'on retrouvait de façon moins importante dans les zones de nécrose. Il n'y avait pas de fer. Il existait un peu de pigment biliaire intra-hépatocytaire. »

Cette observation est troublante par le fait qu'il n'existait aucun antécédent éthylique et que la malade a reçu des doses avoisinant 20 mg/kg.

• OBS. N° 4

M. J... Henri, soixante-sept ans, pesant 48 kg pour 1,62 m, jardinier, a été hospitalisé dans le Service du 10 au 28 février 1969. Il était atteint d'une tuberculose pulmonaire bilatérale excavée, bacillifère. Ce malade était un éthylique connu, suivi en gastro-entérologie pour hernie hiatale, diverticulose œsophagienne, polype rectal. Le traitement tuberculostatique était le suivant : rifampicine 600 mg/j (soit 12 mg/kg), I.N.H. 450 mg/j, éthambutol 1.250 mg/j.

Avant traitement, il existait une hépatomégalie nette (20 cm), à bord inférieur tranchant, sans ascite ni circulation collatérale, ni splénomégalie. L'exploration fonctionnelle hépatique était perturbée : bilirubine totale 11 mg/l, cholestérol total 1,50 g/l, cholestérol estérifié 0,80 g/l, rapport d'estérification 0,53, taux de prothrombine 68 %, protides totaux 71 g/l, albumine 43 %, α_1 5 %, α_2 12 %, β 12 %, γ 28 %. Les épreuves de floculation étaient parallèlement perturbées (Popper à 26). Les transaminases S.G.O.T. étaient à 82 u, S.G.P.T. à 23 u. L'épreuve standard à la B.S.P. (brome-sulfone-phtaléine) objectivait une rétention nette du produit : 65 % à la quinzième minute, 30 % à la quarante-cinquième.

Sept jours après le début du traitement, est apparu un ictère généralisé. L'hépatomégalie demeurait inchangée, les épreuves biologiques montraient : bilirubine totale 110 mg/l (conjuguée 90 mg/l, libre 20 mg/l), cholestérol total 0,90 g/l, cholestérol estérifié 0,50 g/l, rapport d'estérification 0,55, taux de prothrombine 40 %, électrophorèse des protéines sériques : albumine 41 %, α_1 6 %, α_2 9 %, β 15 %, γ 29 %, épreuves de floculation inchangées, transaminases S.G.O.T. 50 u, S.G.P.T. 31 u.

Le malade est décédé ictérique dans un tableau d'hémorragie interne. La vérification n'a pu être faite.

Un ictère est donc apparu au septième jour du traitement chez un malade aux fonctions hépatiques initialement perturbées, en très mauvais état général. Le décès, dans un tableau d'hémorragie interne, ne permet pas de conclure formellement à la défaillance terminale de la cellule hépatique.

* *

Sur les 12 ictères observés de bout en bout dans le Service, 8 ont régressé.

• OBS. N° 5

M. C... Marc, trente-quatre ans, pesant 45 kg pour 1,75 m, en chômage, a été hospitalisé dans le Service du 23 avril au 19 juillet 1968. Il était traité pour tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire étendue, bacillifère, par : rifampicine 600 mg/j (soit 13 mg/kg), I.N.H. 300 mg/j, éthambutol 1.250 mg/j, P.A.S. 15 g/j.

Ce malade ne semblait présenter aucun antécédent d'éthylisme, mais l'exploration fonctionnelle hépatique faite avant traitement montrait déjà une certaine atteinte cellulaire hépatique : bilirubine 3 mg/l, cholestérol total 1,15 g/l, cholestérol estérifié 0,60 g/l, rapport d'estérification 0,52, électrophorèse des protéines sériques : albumine 30 %, α_1 3 %, α_2 20 %, β 12 %, γ 34 % ; épreuves de floculation parallèlement perturbées (Popper 32 u, Gros 1,85 ml); transaminases S.G.O.T. 8 u, S.G.P.T. 6 u.

Huit jours après le début de la thérapeutique est apparu un ictère à bilirubine mixte (bilirubine totale 60 mg/l, conjuguée 45 mg/l, libre 15 mg/l) sans signe biologique de cytolyse (S.G.O.T. 20 u, S.G.P.T. 15 u) et sans aggravation notable de la fonction cellulaire hépatique.

Il est à remarquer que, malgré la poursuite du traitement, l'ictère a régressé spontanément.

• OBS. N° 6

M. A... Basile, cinquante-sept ans, pesant 54 kg pour 1,70 m, garde-vestiaire, a été hospitalisé dans le Service du 8 juin au 15 octobre 1968. Il était atteint d'une tuberculose pulmonaire récidivante évoluant en même temps qu'un cancer bronchique. L'éthylisme était évident. Le traitement a associé : rifampicine 600 mg/j (soit 11 mg/kg), I.N.H. 600 mg/j, streptomycine 1 g/j. Il est apparu au douzième jour du traitement un ictère à bilirubine mixte (bilirubine totale 30 mg/l, bilirubine libre 12 mg, bilirubine conjuguée 18 mg) avec élévation des transaminases qui sont passées de 11 u avant traitement à 115 u pour les S.G.O.T. et de 15 u à 46 u pour les S.G.P.T. Le cholestérol total était à 1,80 g/l, le cholestérol estérifié à 0,95 g/l avec rapport d'estérification à 0,53. Les épreuves de floculation étaient perturbées : *Thymol : 22 u*, Kunkel-phénol 26 u, *Popper 32 u, Gros 1,40 ml*. Nous n'avons malheureusement pas pu obtenir toutes les explorations biologiques désirées.

L'ictère a rapidement cédé quatre jours après l'arrêt de la seule rifampicine.

• OBS. N° 7

M. P... Georges, soixante et onze ans, pesant 43,4 kg pour 1,66 m, chauffeur de taxi, a été hospitalisé du 25 juillet au 20 septembre 1968. Il présentait une rechute de tuberculose pulmonaire excavée, bacillifère, avec pyo-pneumothorax. L'éthylisme soupçonné n'a jamais été confirmé. Le traitement comportait : rifampicine 600 mg/j (soit 14 mg/kg), I.N.H. 450 mg/j, prothionamide 500 mg/j. Nous ne possédons pas d'exploration fonctionnelle hépatique initiale.

Au huitième jour du traitement est apparu un ictère avec asthénie marquée ; biologiquement : hyperbilirubinémie mixte (bilirubine totale 70 mg/l, bilirubine libre 35 mg, bilirubine conjuguée 35 mg), présence de sels et pigments biliaires dans les urines, phosphatases alcalines 3 UB, cholestérol total 1,65 g/l, cholestérol estérifié 0,90 g/l, rapport d'estérification 0,54 ; épreuves de floculation perturbées (Thymol 4 u, Kunkel-phénol 18 u, Popper 40 u, *Gros 1 ml*) ; pas de signes de cytolyse nets (S.G.O.T. 50 u, S.G.P.T. 42 u).

La rifampicine et le prothionamide ont alors été arrêtés immédiatement. L'ictère a cependant persisté dix-neuf jours. Il n'a jamais été noté d'hépatomégalie ni de splénomégalie. Les diverses épreuves biologiques sont redevenues pratiquement normales au trentième jour.

Le traitement par rifampicine sans prothionamide a été repris trois semaines après la disparition de l'ictère sans qu'il soit noté d'accident ni dans le Service, ni au Sanatorium.

• OBS. N° 8

Mme S... Jeanne, quarante et un ans, pesant 59 kg pour 1,60 m, O.S. matériel auto, a été hospitalisée du 2 août au 19 octobre 1968. Elle était traitée dans le Service pour tuberculose pulmonaire chronique gauche compliquée d'un pneumothorax. Le traitement a comporté : rifampicine 600 mg/j (soit 10 mg/kg), I.N.H. 600 mg/j, éthambutol 1.250 mg/j, cyclosérine 500 mg/j. Cette malade est une éthylique avérée et il existait initialement une hépatomégalie de 17 cm. L'exploration fonctionnelle hépatique faite avant traitement montrait : bilirubine totale 5 mg/l, cholestérol total 2,20 g/l, cholestérol estérifié 1,40 g/l, rapport d'estérification 0,63, taux de prothrombine 90 %, épreuves de floculation perturbées (*Thymol 24 u*, Kunkel-phénol 36 u, *Popper 38 u*, Gros 1,60 ml), transaminases S.G.O.T. 180 u, S.G.P.T. 35 u.

Il est apparu vers le quatorzième jour du traitement un ictère à bilirubine mixte avec atteinte des fonctions cellulaires hépatiques ; ainsi, au septième jour de l'ictère, on notait : bilirubine totale 80 mg/l (conjuguée 50 mg, libre 30 mg), cholestérol total 2,30 g/l, estérifié 1,20 g/l, rapport d'estérification 0,52, taux de prothrombine 42 %, épreuves de floculation inchangées par rapport aux premières effectuées (hormis le Gros passé de 1,60 à 1 ml), sans signe de cytolyse : S.G.O.T. 33 u, S.G.P.T. 20 u.

La rifampicine a été interrompue seule et l'ictère a commencé à régresser huit jours après l'arrêt du traitement. En quinze jours, tout était pratiquement rentré dans l'ordre. L'exploration fonctionnelle hépatique incomplète montrait : bilirubine totale 5 mg/l, cholestérol total 2 g/l, estérifié 1,10 g/l, rapport d'estérification 0,55, épreuves de floculation : Thymol 10 u, Kunkel-phénol 28 u, *Popper 30 u ;* transaminases S.G.O.T. 12 u, S.G.P.T. 15 u ; mais une épreuve standard à la B.S.P. a montré une rétention de 61 % à la quinzième minute et 23 % à la quarante-cinquième.

Il est particulièrement intéressant de noter qu'au Sanatorium de Montfaucon, le traitement par la rifampicine a été repris et qu'une nouvelle poussée ictérique au huitième jour nous a été signalée. Nous n'en possédons pas les données biologiques exactes, mais les transaminases sont restées normales.

• OBS. N° 9

Mme C... Jeannine, trente-cinq ans, sans profession, a été hospitalisée dans le Service du 15 août au 20 septembre 1968. Elle était atteinte de péritonite tuberculeuse avec antécédents de tuberculose pulmonaire. Le traitement a comporté : rifampicine 600 mg/j (soit 15 mg/kg), I.N.H. 450 mg/j, éthionamide 250 mg/j, éthambutol 1.250 mg/j.

Il est apparu au dixième jour de cette thérapeutique un ictère à bilirubine mixte (bilirubine totale 70 mg/l, bilirubine libre 10 mg, bilirubine conjuguée 60 mg) avec cytolyse (S.G.O.T. 125 u, S.G.P.T. 95 u).

Cet ictère a régressé en cinq jours, alors que le seul éthionamide avait été interrompu. Nous ne possédons pas toutes les épreuves biologiques désirées.

• OBS. N° 10

M. P... Marcel, trente-cinq ans, gardien de la paix, a été hospitalisé du 4 novembre au 13 décembre 1968. Il est entré dans le Service pour troubles neurologiques et purpura apparus au deuxième mois d'un traitement associant I.N.H., streptomycine et P.A.S., prescrit pour tuberculose ulcéro-nodulaire bilatérale étendue, bacillifère. Nous n'avons pas de notions d'éthylisme, il n'existait ni hépatomégalie ni splénomégalie. Il a été traité à l'Hôpital Beaujon par : rifampicine 600 mg/j, I.N.H. 600 mg/j, streptomycine 1 g/j, éthionamide I.V. (deux jours seulement au début du traitement).

Au sixième jour de cette thérapeutique est apparu un ictère généralisé avec hépatomégalie nette (18 cm) à bord inférieur mousse, prurit important, oligurie inférieure à 600 ml/j. Ce même jour, l'exploration biologique montrait : bilirubine totale 15 mg/l, cholestérol total 1,60 g/l, cholestérol estérifié 0,95 g/l,

rapport d'estérification 0,60, taux de prothrombine 82 %, protides totaux 76 g/l, électrophorèse des protéines sériques : albumine 42 %, α_1 4 %, a_2 10 %, β 9 %, γ 35 % ; épreuves de floculation parallèlement perturbées (Kunkel-phénol 18 u, *Thymol 30 u, Popper 42 u ;* transaminases : S.G.O.T. 450 u, S.G.P.T. 320 u.

La rifampicine a été arrêtée au huitième jour de l'ictère et relayée par l'éthambutol 1.250 mg/j. Le bilan hépatique fait vers cette date objectivait : bilirubine totale 110 mg/l (conjuguée 70 mg, libre 40 mg), cholestérol total 1,50 g/l, taux de prothrombine 60 %, transaminases S.G.O.T. 390 u, S.G.P.T. 370 u (après un pic à 520 u et 770 u, respectivement trois jours plus tôt). La courbe semi-logarithmique de la B.S.P. plaidait en faveur d'une hépatite subaiguë ou d'une cirrhose. De plus, l'oligurie persistait, inférieure à 600 ml/j.

L'ictère n'a commencé à régresser qu'au trente-deuxième jour, ainsi qu'en témoigne la biologie : bilirubine totale 16 mg/l (conjuguée 8 mg, libre 8 mg), phosphatases alcalines 4 UB, cholestérol total 1,90 g/l, cholestérol estérifié 1,10 g/l, rapport d'estérification 0,57, taux de prothrombine 100 %, protides totaux 80 g/l, albumine 40 %, α_1 5 %, α_2 7 %, β 12 %, γ 36 % ; épreuves de floculation perturbées (Kunkel-phénol 28 u, Thymol 6 u, *Popper 44 u, Gros 1,30 ml*) ; transaminases S.G.O.T. 75 u, S.G.P.T. 22 u).

Une ponction-biopsie hépatique effectuée à cette date montrait des espaces portes augmentés de volume du fait d'une sclérose para-portale extensive, mal limitée et très fortement infiltrée d'éléments inflammatoires polymorphes. Les voies biliaires étaient normales dans les plus volumineux espaces portes observés. On notait des signes discrets de souffrance hépatocytaire avec d'assez nombreux thrombi biliaires sans pigment intra-cellulaire. Cet aspect était en faveur d'une hépatite subaiguë modérée évoquant davantage une étiologie virale que médicamenteuse.

En conclusion, chez un malade de trente-cinq ans, apparition d'un ictère au sixième jour du traitement par la rifampicine. Mais l'augmentation très nette des transaminases, l'oligurie, la durée de l'ictère et le résultat de la ponction-biopsie hépatique plaident en faveur d'une origine virale.

• OBS. N° 11

M. G... Henri, quinze ans, pesant 62 kg pour 1,81 m, étudiant en électricité, a été hospitalisé dans le Service du 13 novembre 1968 au 14 janvier 1969. Il était atteint d'une tuberculose pulmonaire excavée, bilatérale, bacillifère. Le traitement associait : rifampicine 600 mg/j (soit environ 10 mg/kg), I.N.H. 600 mg/j, prothionamide 500 mg/j, streptomycine 1 g/j. Ce traitement quadruple a été entrepris d'emblée devant l'étendue et la gravité des lésions tuberculeuses chez cet adolescent fébrile, en mauvais état général.

Au neuvième jour de la thérapeutique est apparu un ictère à bilirubine mixte, l'exploration fonctionnelle hépatique faite au premier jour de l'ictère montrait : bilirubine totale 22 mg/l (conjuguée 14 mg, libre 8 mg), phosphatases alcalines 7 UB, électrophorèse des protéines sériques : albumine 48 %, α_1 5 %, α_2 10 %, β 10 %, γ 27 % ; taux de prothrombine 51 %, transaminases S.G.O.T. 49 u, S.G.P.T. 195 u (quatre jours plus tôt, elles étaient respectivement de 220 u et 76 u), cholestérol total 1,90 g/l, cholestérol estérifié 1,10 g/l, rapport d'estérification 0,57.

Au sixième jour de l'ictère, le traitement par la rifampicine a été interrompu et relayé par l'éthambutol 1.250 mg/j. Il existait alors une hépatomégalie de 16 cm à bord inférieur mousse, sensible. L'exploration fonctionnelle hépatique faite ce jour montrait une augmentation de la rétention biliaire (bilirubine totale 70 mg/l), avec aggravation de l'insuffisance cellulaire hépatique (cholestérol 1,20 g/l, cholestérol estérifié 0,60 g/l, rapport d'estérification 0,60, taux de prothrombine 37 %), alors que la cytolyse évoluait curieusement (S.G.O.T. 65 u, S.G.P.T. 50 u) et que les épreuves de floculation montraient : Kunkel-phénol 18 u, *Thymol 30 u, Popper 30 u, Gros 1,50 ml.*

L'ictère n'a commencé à régresser que cinq jours après l'arrêt de la rifampicine. Les signes biologiques sont revenus à la normale, mais une épreuve à la B.S.P., faite après disparition de l'ictère, a confirmé le diagnostic d'hépatite subaiguë avec cholestase mineure.

Cette dernière observation semble particulièrement intéressante : d'une part du fait du jeune âge du malade, d'autre part, du fait de l'association médicamenteuse : rifampicine et prothionamide, enfin, du fait de l'intensité de l'ictère tant dans sa symptomatologie clinique que dans sa traduction biologique.

• OBS. N° 12

M. A... Jean, soixante-cinq ans, pesant 44,5 kg pour 1,60 m, retraité aide-photographe, a été hospitalisé dans le Service du 28 janvier au 24 avril 1969. Il était atteint d'une tuberculose pulmonaire bilatérale ulcéro-nodulaire, bacillifère, récidivante. Il existait une imprégnation éthylique certaine. De plus, une insuffisance surrénale a été mise en évidence pendant l'hospitalisation.

Le traitement associait : rifampicine 600 mg/j (soit 13 mg/kg), I.N.H. 600 mg/j, éthambutol 1.250 mg/j. L'exploration fonctionnelle hépatique faite le jour de la mise au traitement montrait : bilirubine totale 4 mg/l, cholestérol total 0,90 g/l, cholestérol estérifié 0,55 g/l, rapport d'estérification 0,60, taux de prothrombine 82 %, épreuves de floculation perturbées (Kunkel-phénol 16 u, Thymol 12 u, *Popper 38 u, Gros 1,50 ml*), transaminases S.G.O.T. 5 u, S.G.P.T. 9 u.

Au dix-septième jour du traitement, un ictère franc, généralisé, avec oligurie, urines foncées, selles décolorées, est apparu. Au sixième jour de l'ictère, les explorations biologiques indiquaient : bilirubine totale 80 mg/l (conjuguée 50 mg, libre 30 mg), phosphatases alcalines 10 UB, cholestérol total 1,50 g/l, cholestérol estérifié 0,90 g/l, rapport d'estérification 0,60, taux de prothrombine 79 %, transaminases S.G.O.T. 59 u, S.G.P.T. 72 u.

A cette date, le traitement par la rifampicine a été interrompu et relayé par la cyclosérine. L'ictère a régressé huit jours plus tard et l'exploration fonctionnelle hépatique montrait alors : bilirubine totale 11 mg/l, transaminases S.G.O.T. 6 u, S.G.P.T. 15 u ; enfin, une électrophorèse des protéines sériques faite trois semaines plus tard montrait : protides totaux 58 g/l, albumine 30 %, α_1 7 %, α_2 16 %, bloc $\beta\gamma$ 47 %.

Ainsi un ictère est apparu seulement au dix-septième jour du traitement. Les explorations biologiques sont incomplètes, cette période coïncidant avec une grève des biologistes.

* *

Parmi les 37 malades n'ayant fait aucun accident ictérique en cours de traitement, il a été noté, dans 3 observations, une élévation discrète et transitoire des transaminases :

• OBS. N° 13

M. D... Jacques, quarante-neuf ans, pesant 64,3 kg pour 1,92 m, industriel, atteint de tuberculose pulmonaire chronique, a été hospitalisé dans le Service du 12 décembre 1968 au 6 février 1969.

Il s'est plaint de troubles digestifs à type de nausées, anorexie, après un mois et demi d'un traitement associant de l'éthambutol 1.500 mg/j, de la viocine 5 g par semaine et de la rifampicine. L'exploration fonctionnelle hépatique avant traitement était normale : bilirubine 5 mg/l, cholestérol 1,80 g/l, cholestérol estérifié 1,10 g/l, rapport d'estérification 0,61, taux de prothrombine 90 %, épreuves de floculation pratiquement normales (Kunkel-phénol : 18 u, Thymol 2 u, *Popper 24 u*, Gros 1,90 ml), transaminases normales S.G.O.T. 7 u, S.G.P.T. 5 u.

Il est à noter que l'apparition de troubles digestifs a suivi une majoration de la dose quotidienne de rifampicine : 600 mg/j au début, 900 mg/j ensuite. Parallèlement a été remarquée une légère élévation des transaminases S.G.O.T. 30 u, S.G.P.T. 68 u, alors que les autres épreuves fonctionnelles hépatiques étaient normales.

• OBS. N° 14

M. C... Roger, cinquante-huit ans, ancien O.S., pesant 51 kg pour 1,63 m, a été hospitalisé du 28 janvier au 7 mars 1969.

Il présentait une tuberculose chronique bacillifère. Le traitement associait : rifampicine 600 mg/j (soit 12 mg/kg), I.N.H. 600 mg/j, éthambutol 1.250 mg/j.

Il s'agissait d'un éthylique certain mais sans hépatomégalie ni splénomégalie. L'exploration fonctionnelle hépatique était normale avant traitement, en particulier transaminases S.G.O.T. 5 u, S.G.P.T. 6 u.

Au dix-huitième jour du traitement, les transaminases se sont élevées respectivement à 30 u et 72 u.

• OBS. N° 15

M. El H... ben Mohammed, trente-deux ans, Marocain, en France depuis douze ans, pesant 56,6 kg pour 1,64 m, a été hospitalisé dans le Service du 12 février au 9 avril pour tuberculose ganglio-pulmonaire.

Le traitement comportait : rifampicine 600 mg/j (soit 11 mg/kg), I.N.H. 600 mg/j.

Chez ce malade non éthylique, l'exploration fonctionnelle hépatique était normale au départ. Nous avons observé une discrète élévation isolée des transaminases au vingt-huitième jour du traitement (celles-ci s'étant élevées de 6 à 30 u en ce qui concerne les S.G.O.T. et de 17 à 46 u en ce qui concerne les S.G.P.T.).

Commentaires

1° Un fait essentiel s'impose d'emblée : tous les ictères qui ont été observés sont apparus au début du traitement. Dix fois sur treize, les signes initiaux ont été notés du sixième au douzième jour qui suivaient la première prise de rifampicine ; deux fois ils l'ont été du dixième au dix-septième jour. Dans un treizième cas, les délais ne nous sont pas exactement connus, l'accident hépatique s'étant déclaré alors que le malade avait quitté le Service.

2° Du point de vue clinique, les accidents ont réalisé des ictères le plus souvent discrets avec urines foncées, selles plus ou moins décolorées ; dans aucun cas n'ont été notés de signes dits d'hypersensibilité (notamment aucune éruption cutanée, adénomégalie, voire

phénomène lupique). La diurèse est le plus souvent restée normale (une certaine oligurie a pourtant été notée dans les observations n^{os} 2, 3, 10 et 12). Le volume du foie n'a augmenté que dans 2 cas (obs. n^{os} 10 et 11) pour régresser ensuite.

3° Le profil biologique de ces ictères semble univoque : l'hyperbilirubinémie est de type mixte, à prédominance de bilirubine conjuguée. Les taux de transaminases sont très souvent augmentés, mais l'élévation en reste habituellement modérée (au-dessus de 100 u seulement dans les observations n^{os} 3, 9, 10 et 11), cette augmentation a par ailleurs intéressé, dans la majorité des cas, les S.G.O.T. comme les S.G.P.T. Des signes d'insuffisance cellulaire hépatique plus ou moins sérieux suivant les cas sont constamment retrouvés. Enfin, les tests de floculation sont toujours anormaux (mais le trouble avait été noté avant le début du traitement et il n'y a pas eu d'aggravation du fait de la thérapeutique). Ainsi, les accidents relèvent d'une hépatite mixte à la fois cholestatique et cytolytique avec prédominance de la cholestase.

4° Sans ictère, et accompagnées ou non de troubles digestifs, quelques élévations modestes des transaminasémies ont été observées deux fois pendant les troisième et quatrième semaines du traitement et une fois trois semaines après une majoration de la dose quotidienne de rifampicine.

5° Pour des raisons de recrutement, 3 femmes seulement sont comprises parmi nos 50 malades. Toutes trois ont eu un ictère, mais ce nombre de cas restreint ne permet en aucune façon d'en tirer une conclusion.

6° Si l'on considère les âges de nos malades, on constate que la moyenne est de 47 ans, en ce qui concerne les sujets ayant eu un ictère ou une élévation isolée des transaminases (15 cas) et de 38 ans dans le reste du lot (35 cas). Cependant, il faut noter que le plus jeune des 50 malades (15 ans) a eu un ictère, que, d'autre part, les répercussions de l'éthylisme sur le foie augmentent aussi avec l'âge, et enfin qu'une étude de 50 cas ne permet pas de tirer de conclusions rigoureuses sur le plan statistique.

7° Lorsqu'on considère la posologie en milligrammes par kg, on constate encore que la moyenne est supérieure dans le lot des 15 malades dont les observations sont ici rapportées : 12,5 mg/kg contre 10,5 mg/kg pour les 35 autres. La même remarque s'impose en ce qui concerne la valeur statistique faible ; l'autre fait notable étant qu'une malade ictérique (décédée) a reçu une dose d'environ 20 mg/kg.

Aucune conclusion ne peut en être tirée, si ce n'est sur le plan pratique : la posologie, chez les tuberculeux, ne doit pas dépasser 10 mg/kg, d'autant qu'on n'a, semble-t-il, rien à attendre d'une dose supérieure du point de vue thérapeutique.

8° Nous exposons, dans le tableau ci-après, le nombre d'ictères et d'élévations isolées des transaminases en fonction de l'éthylisme et de l'association à une drogue réputée hépato-toxique.

	Ictère	*Elévation des transaminases sans ictère*	*R.A.S.*
— Pas d'éthylisme — Pas de drogue hépatotoxique associée	4 cas dont 1 décès	2 cas	14 cas
— Pas d'éthylisme — Drogue hépato-toxique associée	3 cas : — 2 éthionamide — 1 prothionamide Pas de décès	—	16 cas dont 1 pyrazinamide
— Ethylisme — Pas de drogue hépatotoxique associée	4 cas dont 2 décès	1 cas	2 cas
— Ethylisme — Drogue hépato-toxique associée	1 cas : 1 décès	—	3 cas dont 1 pyrazinamide

On voit ainsi que, parmi les 11 éthyliques de cette étude, 5 ont fait un ictère et 3 sont morts (le malade ayant eu un ictère hors établissement était, lui aussi, un éthylique décompensé). L'éthy-

lisme prédispose sans aucun doute aux accidents. Toutefois, remarquons qu'un éthylique décompensé arrivé dans le Service en prédélirium n'a présenté aucun ictère et aucune aggravation des signes biologiques. Chacun sait combien il est difficile d'obtenir un aveu d'intempérance. C'est la raison pour laquelle nous n'avons retenu que les 11 cas avoués et/ou confirmés dans la quasi-totalité des cas par des altérations des épreuves fonctionnelles hépatiques. Peut-être y avait-il, en fait, davantage d'éthyliques ?

Vingt-trois malades ont été traités par du prothionamide ou de l'éthionamide en association avec la rifampicine. Quatre d'entre eux ont fait un ictère (dont 1 éthylique) et aucun n'a eu, sans ictère, de troubles biologiques pouvant traduire un processus de cytolyse hépatique.

Deux malades ont reçu du pyrazinamide en association avec de la rifampicine, aucun accident n'a été observé.

Six malades ont reçu du P.A.S. en association avec la rifampicine, 2 ont eu un ictère. Il ne semble donc pas y avoir non plus de majoration des risques d'accidents avec cette association, point intéressant si l'on se rappelle que le P.A.S. libère une partie appréciable de la rifampicine fixée sur les protéines plasmatiques, la rendant ainsi active.

Quarante-neuf de nos 50 malades, enfin, recevaient de l'isoniazide en association avec la rifampicine (l'exception concerne l'observation n° 13). Il est certain qu'en matière de lutte antituberculeuse, nous n'aurions pu nous passer du grand médicament lorsque les bacilles y étaient sensibles. Cependant, nous verrons plus loin que cette association joue probablement un rôle déterminant dans l'apparition des accidents hépatiques.

9° Un dernier ordre de faits a attiré notre attention : dans l'observation n° 8, une reprise de la rifampicine hors du Service a entraîné une rechute ictérique, alors qu'il n'en a pas été observé, dans les mêmes conditions, pour l'observation n° 7. On rapprochera ces constatations de l'inconstance des rechutes notées lors des hépatites médicamenteuses. Nous ne pouvons, dans l'état actuel de nos connaissances, fournir une explication. Tout au plus peut-on

suggérer, chez ces deux éthyliques, une différence dans l'importance de leur insuffisance cellulaire hépatique et une adaptation enzymatique possible lors de la réadministration chez un seul des deux.

Enfin, dans 2 cas (obs. n^{os} 5 et 9), chez deux malades non éthyliques, le traitement par la rifampicine a été poursuivi et l'ictère a disparu. Peut-être faut-il voir, là encore, une adaptation enzymatique hépatique, comme le suggère aussi la diminution des taux sériques lors d'administrations prolongées.

Discussion de l'hépatotoxicité de la rifampicine

A la lueur de l'exposé précédent, il nous semble que la rifampicine a certainement joué un rôle essentiel dans l'apparition des ictères qui ont frappé nos malades. Nous savons combien il est habituellement difficile d'attribuer à l'action d'un médicament l'évolution d'une hépatite ictérigène ou non, notamment chez un tuberculeux traité. Souvent plusieurs produits donnés en association peuvent être simultanément suspectés et surtout presque jamais l'on ne peut formellement éliminer l'hypothèse d'une hépatite virale. Il est certain que les hépatites médicamenteuses elles-mêmes sont un problème très difficile, bien qu'il concerne la pratique thérapeutique quotidienne, car il comporte de nombreuses inconnues. En effet, la rareté de l'accident hépatique par rapport à l'usage souvent très large des drogues incriminées doit être soulignée, de même que l'absence fréquente de rapports précis entre l'importance des doses prescrites et la survenue de l'ictère. De plus, il est toujours difficile d'incriminer la drogue en raison de l'échec habituel de l'expérimentation animale.

Le mécanisme des accidents lui-même est variable : accidents toxiques au sens propre du mot, mais aussi mécanisme de sensibilisation, hépatites virales en coïncidence, rôle d'une tare hépatique préexistante, rôle du terrain, tous ces facteurs peuvent agir. La diversité des lésions hépatiques constatées au cours des ictères médicamenteux traduit peut-être la multiplicité des mécanismes pathogéniques.

Nous nous attacherons donc, dans un premier temps, à l'élimination d'une étiologie virale. Le fait essentiel est que les ictères observés chez nos malades sont tous survenus dans les deux ou trois premières semaines du traitement. Certes, ces malades avaient, presque tous, subi des injections dans leurs antécédents proches, mais en considérant la longue période d'incubation des « hépatites à la seringue », il est fort peu probable qu'un hasard extraordinaire ait fait apparaître des ictères toujours dans les deux ou trois semaines suivant la mise au traitement par la rifampicine.

On ne peut cependant définitivement éliminer l'hypothèse d'une hépatite latente brutalement démasquée par l'administration de cet antibiotique, mais ce n'est là qu'une idée que rien ne vient appuyer ; nous n'avons notamment pas la notion d'un tel mécanisme en ce qui concerne les hépatites médicamenteuses déjà connues. Il faut reconnaître pourtant que tout est loin d'être éclairci en ce qui concerne le domaine des hépatites virales, mais, puisqu'il s'agit de virus, on rappellera seulement ici que le mécanisme d'action de la rifampicine est tout à fait original : celle-ci agirait en effet spécifiquement sur l'A.R.N.-polymérase des bactéries et non sur celle des organismes supérieurs. Une interaction avec ces acides nucléiques parasites des cellules pourrait se concevoir...

Un deuxième argument nous fait rejeter l'hypothèse d'une épidémie virale : pendant la période d'hospitalisation des malades de cette étude, qui s'étale sur un an rappelons-le, aucune autre hépatite de ce genre n'a été diagnostiquée parmi les autres tuberculeux du Service. Par ailleurs, là encore, la période d'incubation serait trop courte si un virus était en cause.

Si nous nous souvenons de la fréquence des hépatites virales anictériques, nous pouvons encore constater qu'aucune exploration fonctionnelle hépatique systématique n'en a objectivé, les élévations des transaminases sans ictère ayant été modérées, isolées sur le plan biologique et transitoires.

Enfin, presque jamais nous n'avons observé d'élévation très importante du taux des transaminases sériques et notamment des transaminases glutamo-pyruviques. En fait, il ne faut pas rejeter *a priori* la possibilité d'une atteinte virale occasionnelle chez quel-

ques-uns de nos malades ; ainsi, dans l'observation n° 3, d'une malade décédée, le tableau biologique était celui d'une hépatite virale et les taux de transaminases ont atteint 380 u et même 900 u pour les S.G.O.T., 355 u pour les S.G.P.T. La malade est décédée dans un tableau d'ictère grave que les virus donnent parfois. La responsabilité de la rifampicine dans ce décès doit fortement être mise en doute, l'étude histologique ne permettant pas davantage de conclure.

Le même doute est de rigueur en ce qui concerne l'observation n° 10 où les chiffres de transaminases ont été encore élevés jusqu'à 520 u et 770 u respectivement pour les S.G.O.T. et les S.G.P.T., le résultat de la ponction-biopsie hépatique pouvant encore être en faveur d'une étiologie virale.

Enfin, les tableaux cliniques réalisés eux-mêmes ne permettent aucune conclusion, puisque nous n'avons pas noté de signes rencontrés habituellement dans la phase pré-ictérique des hépatites virales. Le problème n'aurait pas été résolu si cela avait été le cas, puisque ces signes s'observent aussi dans les hépatites médicamenteuses (tous nos tuberculeux étaient fébriles, des céphalées étaient présentes parfois, mais ni arthralgies, ni éruptions cutanées n'ont été notées ; signalons ici que les hémogrammes n'objectivaient ni leucopénie, ni éosinophilie).

Au total, hormis 2 cas, une étiologie virale nous semble devoir être rejetée.

La rifampicine est donc hépato-toxique, encore faut-il préciser dans quelle mesure. Un chiffre de 12 ictères sur 50 malades représente, en effet, une fréquence d'accidents de très loin supérieure à celle signalée par les autres auteurs.

Ainsi, sur la série de 40 malades de A. Tacquet (Lille), dans 4 cas seulement ont été notées des manifestations digestives mineures. Quatre cas d'ictères ont été signalés (forme cholestatique, 1 cas ; forme cytolytique, 3 cas).

L'hépatite cholestatique probable (conjugaison de la bilirubine non étudiée) est apparue chez un malade diabétique recevant seulement de la rifampicine et du carbutamide, c'est-à-dire au cours d'une monothérapie antituberculeuse. Cet ictère, signalé au quin-

zième jour, a cédé en moins de trois semaines malgré la poursuite du traitement. On se souvient que le carbutamide a été accusé d'entraîner parfois des ictères bénins.

Les trois autres hépatites comportaient une cytolyse :

- *Premier cas :*

Un ictère est apparu au cinquième mois d'un traitement par la rifampicine chez un malade de soixante-six ans non éthylique. La rifampicine avait été employée seule pendant trois mois, puis associée depuis deux mois à l'isoniazide. L'exploration biologique a montré : bilirubine totale 75 mg/l, cholestérol normal, Hanger ++, Gros 1,8 ml, S.G.O.T. 462 u, S.G.P.T. 64 u. La guérison a suivi l'arrêt de la rifampicine et l'institution d'une corticothérapie. Ce malade n'avait reçu aucune injection parentérale depuis cinq mois.

- *Deuxième cas :*

Un ictère est apparu au quatrième mois d'un traitement associant : rifampicine, isoniazide et streptomycine. Ce malade de cinquante-sept ans était éthylique, mais l'exploration fonctionnelle hépatique était normale avant traitement. Au cours de l'ictère ont été notés : bilirubine totale 80 mg/l, cholestérol total 1,40 g/l, phosphatases alcalines normales, tests de floculation peu perturbés, S.G.O.T. 77 u, S.G.P.T. 83 u. Le malade est décédé rapidement dans un tableau clinique de coma hépatique malgré l'arrêt de la rifampicine.

- *Troisième cas :*

Un ictère est apparu au deuxième mois d'un traitement associant : rifampicine, isoniazide, éthambutol, P.A.S. et corticothérapie chez un malade de vingt-deux ans. L'exploration fonctionnelle hépatique a montré : bilirubine totale 121 mg/l (conjuguée 82 mg/l, libre 39 mg/l), cholestérol total 1,50 g/l, tests de floculation normaux, S.G.O.T. 2.020 u, S.G.P.T. 1.280 u. La guérison de l'hépatite est survenue après arrêt de la rifampicine.

Seuls les 4 malades atteints d'hépatite ont eu des modifications des épreuves biologiques. Plusieurs remarques s'imposent :

— la rifampicine a été administrée par voie orale à la dose de 900 mg/j ;

— elle a été utilisée seule comme thérapeutique antituberculeuse pendant trois mois dans 21 cas sur 40. Une seule hépatite, à forme cholestatique probable, est apparue, mais chez un malade recevant d'autre part du carbutamide ;

— les trois hépatites cytolytiques sont survenues quand le traitement comportait de l'isoniazide en association avec la rifampicine ;

— les délais d'apparition sont différents de ceux que nous signalons (du deuxième au cinquième mois), mais remarquons à ce sujet que, d'une part, le mode d'administration était différent du nôtre dans un cas (rifampicine seule pendant trois mois, puis association à l'isoniazide), qu'il s'est agi dans un deuxième cas de la survenue d'une hépatite chez un éthylique, et enfin que, dans le troisième cas, l'association de 4 antituberculeux a peut-être joué un rôle dans la survenue d'une cytolyse beaucoup plus nette que celles que nous avons enregistrées. Il est encore possible que d'autres facteurs soient intervenus : recrutement des malades, alimentation, mode de vie..., différents de ce qu'ils sont dans un Service parisien, voire rencontre d'un virus.

G. Brouet, J. Modai et P. Vergez ont utilisé la rifampicine en monothérapie (900 mg/j en deux prises) chez 30 malades. Aucune modification des épreuves hépatiques n'a été observée, même lorsqu'elles étaient perturbées avant toute thérapeutique, mais celles-ci étaient pratiquées aux jours 0, 45, 90 ; ces auteurs n'ont noté comme seule manifestation d'intolérance que des signes digestifs à type de brûlures épigastriques accompagnées, le plus souvent, de nausées chez 7 malades après trois semaines à un mois de traitement, ces troubles cédant à un traitement symptomatique banal. Ainsi, aucun ictère n'est apparu en monothérapie dans cette série.

J. Marche et collaborateurs ont observé, dès leurs premiers essais de l'association rifampicine (600 mg/j) et isoniazide (600 mg/j), des phénomènes d'intolérance : anorexie, nausées, dou-

leurs épigastriques et subictère. Ces incidents sont toujours survenus dans la première semaine du traitement.

A. Delaude et J. Monnier signalent seulement deux ictères de type cholestatique sur 31 malades traités. Ces hépatites sont survenues au début du traitement. Les auteurs excluent, cependant, la responsabilité de la rifampicine : en effet, l'un des malades avait un adéno-cancer du foie avec cirrhose et, chez l'autre, l'ictère a disparu malgré la poursuite du traitement. Ces auteurs signalent, de plus, que prescrite à la posologie de 600 mg/j, la rifampicine n'a provoqué aucune modification biologique significative, même chez 6 éthyliques au bilan hépatique initialement très perturbé.

Nous ne pouvons citer ici les cas rapportés par tous les auteurs, étant donné l'utilisation large qui est faite de la rifampicine. Cependant deux remarques sont importantes : d'une part, tous les accidents hépatiques rapportés concernent l'administration de rifampicine en polythérapie, d'autre part, certains n'ont jamais observé de manifestations d'intolérance. Ainsi, R. Bastin et J.C. Péchère avaient constaté une tolérance parfaite chez les 5 premiers malades atteints de septicémie ayant reçu de la rifampicine et ceci même lorsque la posologie dépassait les doses maximales conseillées puisque, pour des raisons bactériologiques, ils ont administré parfois de 1.200 à 1.800 mg/j et une dose de 45 mg/kg chez une fillette de neuf ans.

On peut emprunter une conclusion à R. Pariente (d'après les travaux de l'Américain T.M. Daniel) : « La toxicité de la rifampicine existe ... bien qu'elle soit modérée ; on a pu observer un certain nombre d'ictères cholestatiques intra-hépatiques, de l'ordre de 7 à 8 ‰... » Nous sommes extrêmement loin de ce chiffre avec 12 cas sur 50.

Plusieurs facteurs ont pu jouer, parmi lesquels en dehors de l'association à l'isoniazide l'éthylisme nous semble le plus important, comme nous l'avons déjà dit. Cependant le nombre d'observations est encore trop limité pour conclure définitivement et l'on sait que dans le domaine des hépatites médicamenteuses, il n'existe aucune preuve scientifique démontrant qu'une affection hépatique préxistante puisse augmenter la fréquence des effets hépato-toxiques

d'une drogue. Dans la pratique, il est frappant de constater combien un certain nombre de médications connues pour provoquer des hépatites sont supportées sans inconvénient décelable par des alcooliques, des cirrhotiques ou même des sujets porteurs d'hépatites.

Les malades hépatiques et dénutris ont paru faire les hépatites les plus graves : rapprochons ce fait de la gravité des intoxications chez les sous-alimentés, en rapport peut-être avec la corrélation étroite qui existe entre la richesse du foie en glycogène et son pouvoir antitoxique.

Par ailleurs, bien que ceci ne soit pas formel dans le domaine des hépatites médicamenteuses, la posologie était en moyenne supérieure chez les malades qui firent des ictères et la malade de notre série sans tare hépatique préalable qui fit un ictère fatal absorbait environ 20 mg par kg et par jour, dose qui nous semble aujourd'hui limite et que nous ne dépasserons jamais plus. Ces notions ne s'appliquent pas à tous les cas il est vrai, l'un de nos malades ayant parfaitement toléré une dose de 15 mg par kg et par jour, tandis qu'un autre a fait des accidents graves avec une dose de 8 mg par kg et par jour. Il faut y voir, à notre sens, une manifestation d'idiosyncrasie.

Il est possible enfin, bien que cela ne ressorte pas de notre étude, que les associations médicamenteuses puissent majorer le risque d'accidents. Elles ne sauraient cependant expliquer, à elles seules, la survenue et la fréquence de ceux-ci. L'éthionamide et le prothionamide peuvent certes donner des accidents hépatiques mais à type de cytolyse et dans des délais variables : les hépatites surviennent dans ce cas, au hasard, tantôt plusieurs semaines, tantôt plusieurs mois après la mise en route du traitement. Il en est de même avec le pyrazinamide. Quant à l'association à l'isoniazide (49 de nos 50 malades), si elle joue un rôle dans l'apparition des accidents, comme nous le reverrons, elle n'explique pas davantage la fréquence supérieure des hépatites que nous avons observées par rapport à celle des autres auteurs.

Au total, il faut réserver au hasard et à des facteurs seconds une grande part de la responsabilité de la fréquence des accidents de cette série. Nous nous sommes même demandé si le stock de

médicaments qui nous avait été fourni ne possédait pas une toxicité spéciale, mais il n'a pas été possible de faire, en ce sens, une enquête valable.

La rifampicine possède donc, dans une certaine mesure, une hépatotoxicité cellulaire, mais les accidents sont certainement plus rares que nous le signalons. Aussi bien nous tenons à rapporter que, depuis avril 1969, une centaine de malades sans antécédents hépatiques ont reçu de la rifampicine dans le Service (en association à l'isoniazide et/ou au prothionamide) sous surveillance stricte, clinique et biologique. Quatre ictères bénins seulement et 2 élévations isolées des transaminases sont survenus, entraînant l'arrêt immédiat de la rifampicine.

Quatrième partie

HYPOTHESES SUR LE MECANISME DES ICTERES A LA RIFAMPICINE

M. GIRARD fait bien remarquer qu'on ne connaît pratiquement rien du mécanisme intime et de la biochimie moléculaire des hépatites médicamenteuses. Aussi ne nous étonnerons nous pas si le processus des ictères observés au cours des traitements par la rifampicine est loin d'être complètement élucidé. L'expérimentation animale que nous envisagerons tout d'abord nous apporte une aide certaine, mais nous savons déjà que le métabolisme est différent selon les espèces et qu'il est difficile de transposer les résultats chez l'Homme.

Etude de la toxicité chez l'Animal

P. SCHIATTI, N. MAGGI et collaborateurs, d'une part, H. KEBERLE et collaborateurs, d'autre part, signalent l'influence exercée par les rifamycines sur la production de bile. Leurs recherches ont été menées chez des Rats porteurs d'une fistule biliaire externe ou sur des foies isolés de ce même animal. Il a été ainsi montré que quelques rifamycines entraînent une inhibition temporaire du flux biliaire normal et que lors d'administrations à long terme, elles peuvent donner lieu à des manifestations hépato-toxiques. C'est le cas notamment de la rifamycine S.V., mais aussi celui de la rifampicine bien qu'à un degré très inférieur. Comme il a été montré par ailleurs que les substances qui n'affectent pas la production de bile

sont les moins aptes à entraîner des dégâts hépatiques, H. KEBERLE espérait que la rifampicine exerçant peu d'effet cholestatique n'aurait qu'une faible hépatotoxicité.

a) Toxicité aiguë

La dose léthale 50 est différente selon les espèces. P. SENSI et collaborateurs donnent les chiffres suivants après administration par voie orale : chez la Souris : 858 mg/kg ; chez le Lapin : 1.500 mg/kg ; chez le Rat : 1.668 mg/kg.

b) Toxicité subaiguë et chronique

Les études publiées sont encore peu nombreuses.

1. CHEZ LE RAT :

P. SENSI et collaborateurs signalent la bonne tolérance d'une dose quotidienne de 250 mg/kg de rifampicine administrée par voie orale pendant un mois. Après plusieurs mois cependant, sont apparues dans quelques cas des lésions hépatiques à type de stéatose et nécrose.

J. MARCHE et collaborateurs ont administré par sonde gastrique 30 mg/kg/j de rifampicine pendant quatorze jours. Ils ont constaté une stabilité du poids, de discrètes modifications du comportement chez quelques animaux (immobilité, marche hésitante). Les foies prélevés ont tous été normaux.

2. CHEZ LE CHIEN :

S. FURESZ et collaborateurs ont constaté quelques signes modiques d'intolérance à partir d'une dose de 15 mg/kg/j pendant six mois, des lésions hépatiques apparaissant pour les doses les plus élevées. Ces résultats sont en accord avec la pharmacodynamique spéciale de la rifampicine dans cette espèce, comme nous l'avons vu. C'est chez le Chien, en effet, que les taux sériques sont les plus élevés et les plus prolongés, la demi-vie la plus longue par rapport au Rat, à la Souris, au Cobaye.

c) Effets hépato-biliaires de l'association rifampicine-isoniazide

J. MARCHE et collaborateurs ont effectué une étude très importante à ce sujet chez des rats traités pendant quatorze jours par la rifampicine et l'isoniazide seuls ou en association. Il ressort de leur expérimentation qu'aucune lésion histologique significative n'a été observée au niveau du foie chez les 22 témoins et les 20 animaux recevant seulement de la rifampicine (à la dose quotidienne de 15 mg/kg comme à celle de 30 mg/kg); le poids et le comportement sont restés pratiquement inchangés.

L'existence d'une stéatose modérée associée à un amaigrissement important a été notée chez 2 des 15 rats traités par l'isoniazide seul.

Surtout d'importantes lésions hépatiques ont été constatées chez 7 des 21 rats recevant la rifampicine (15 mg/kg à 30 mg/kg) en association avec l'isoniazide (5 mg/kg). Ces lésions ont consisté en stéatose associée dans 6 des 7 cas à une dégénérescence hépatocellulaire, à un ictère tissulaire intense et à une réaction mésenchymateuse. Ces aspects étaient tous réunis chez un Rat mort spontanément au douzième jour. D'autre part, presque tous les animaux traités par cette association avaient maigri et se comportaient comme des animaux malades, les troubles étant plus précoces et plus marqués lorsque l'antibiotique était administré à la dose de 30 mg/kg.

Les auteurs insistent sur la prudence qu'on doit apporter dans l'interprétation de ces faits, de nouvelles investigations étant nécessaires. L'inconstance des lésions observées suggère, en particulier, qu'un facteur autre que les médicaments pourrait intervenir dans leur déterminisme (infection, équilibre alimentaire, conditions métaboliques...). En faveur de cette hypothèse, J. MARCHE et collaborateurs retiennent le fait que les lésions ont été constatées chez les animaux d'une série expérimentale et absente dans les autres ; en effet, les 7 Rats atteints appartenaient à deux séries de 5 animaux, les autres séries étant restées indemnes.

Malgré ces réserves, il apparaît que l'association rifampicine-isoniazide pourrait avoir un rôle essentiel dans l'apparition des accidents hépatiques.

Au total, de l'expérimentation animale, il ressort que la rifampicine est bien tolérée, la moins bonne tolérance relative du Chien pouvant être rapprochée de la demi-vie plus longue chez cet animal. Nous retiendrons encore qu'il faut administrer des doses quotidiennes très importantes pour entraîner à la longue des lésions hépatiques et surtout qu'une association médicamenteuse, en l'occurrence rifampicine-isoniazide, majore considérablement le risque d'accidents chez le Rat.

Hypothèses

a) Mécanisme des ictères

Nous avons vu que le tableau réalisé par les hépatites de la rifampicine n'est pas pur. Il s'agit, en effet, d'une forme mixte à la fois cholestatique et cytolytique, la cholestase prédominant largement.

D'une manière générale, la confrontation anatomo-clinique permet une classification des hépatites médicamenteuses en deux groupes :

— celui où l'ictère est dû à l'accumulation de la bilirubine conjuguée, dans lequel on fait entrer, en les opposant, les hépatites cholestatiques et les hépatites cytolytiques, en y ajoutant les hépatites mixtes ;

— celui où l'ictère est dû à l'augmentation du taux de la bilirubine non conjuguée, indépendamment de toute hémolyse. C'est un cadre très étroit où quatre médicaments au moins entrent pour l'instant : la novobiocine, certains opacifiants biliaires (bunamiodyl et acide iodopanoïque), certaines rifamycines et l'extrait éthéré de fougère mâle.

Les hépatites dues à la rifampicine sont difficiles à intégrer dans ce cadre :

— dans tous les ictères observés, il existe une élévation de la bilirubine conjuguée prédominant sur une élévation de la bilirubine libre ; il ne s'agit donc pas d'ictères à bilirubine non conjuguée comme ceux de la novobiocine et de la rifamycine S.V. ;

— il existe, certes, une cholestase, mais d'un type spécial, puisque l'élévation de la bilirubinémie porte aussi sur la bilirubine libre (en dehors de toute hémolyse) et que les chiffres de phosphatases alcalines sont peu élevés. Il ne s'agit donc pas d'une hépatite cholestatique pure ;

— enfin, la cytolyse, si elle existe, semble, dans la majorité des cas, peu intense à en juger par les taux atteints par les transaminases sériques. Il ne s'agit pas d'une hépatite cytolytique pure. Il faut noter qu'une cytolyse discrète est fréquemment signalée dans les hépatites cholestatiques mais, dans ce cas, il n'existe pas d'hyperbilirubinémie libre.

Les hépatites de la rifampicine sont donc, en définitive, mixtes et complexes, à la fois cholestatiques et cytolytiques.

Dans la suite de cette étude, nous nous aidons des connaissances sur le métabolisme de la rifampicine exposées précédemment, en regrettant par ailleurs l'absence d'études histologiques suffisamment nombreuses pour être utilisables.

L'hypothèse première qui a été proposée repose sur l'idée d'une compétition dans l'élimination vers la bile de la bilirubine et de la rifampicine. Certains systèmes enzymatiques de l'hépatocyte qui assurent l'élimination de l'un et de l'autre se trouveraient débordés au bout de quelques jours de traitement. L'élimination de la rifampicine se ferait alors préférentiellement, la bilirubine étant retenue ; mais le niveau même de cette compétition est problématique. S'il était situé au pôle vasculaire de l'hépatocyte, on observerait seulement une élévation de la bilirubine libre (de même s'il s'agissait d'une compétition dans la glycuro-conjugaison à l'intérieur de l'hépatocyte). Un tel mécanisme a été invoqué pour la rifamycine S.V. et, surtout, pour la novobiocine, l'extrait éthéré de fougère mâle et certains opacifiants biliaires. Ce n'est pas le cas puisque avec la rifampicine l'élévation de la bilirubine a porté surtout sur la fraction conjuguée et que, par ailleurs, dans les ictères à la novobiocine, les fonctions hépatiques, en dehors de l'élimination de la B.S.P., sont normales.

Donc, deux possibilités s'offrent à nous : soit il existe un deuxième niveau dans la compétition et, précisément, au pôle biliaire,

soit la rifampicine est capable, en dehors de la compétition qu'elle présente avec la bilirubine libre, d'entraîner le passage de la bilirubine conjuguée des voies biliaires vers le sang.

Une compétition enzymatique au pôle biliaire a en effet été incriminée dans certaines hépatites cholestatiques médicamenteuses : c'est le cas des androgènes où les ictères parfois observés semblent relever d'une perturbation du transport de la bilirubine conjuguée de l'hépatocyte vers la bile. La microscopie électronique a révélé des lésions des cellules canaliculaires. Ainsi, l'hypothèse d'une compétition au moins partielle entre la bilirubine et la rifampicine à deux niveaux n'est pas à rejeter *a priori*.

Nous pensons cependant que la rifampicine possède une hépatotoxicité cellulaire, sinon l'on n'assisterait pas à l'élévation des transaminases, à la baisse du taux de prothrombine, à une diminution de la sérum-albumine, du cholestérol estérifié... Cette toxicité directe vis-à-vis de la cellule pourrait elle-même être responsable du passage de la bilirubine conjuguée de la bile vers le sang.

D'autre part, une hypothétique perturbation des glycuro-conjugaisons par la rifampicine pourrait entraîner une élévation de la bilirubine libre, mais il faudrait alors qu'une partie de la bilirubine conjuguée, cependant formée, passe de la bile vers le sang, expliquant l'hyperbilirubinémie mixte. En fait, aucune glycuro-conjugaison de la rifampicine n'a été mise en évidence et rien ne prouve qu'elle puisse agir sur la glycuro-conjugaison d'autres produits.

En définitive, le mécanisme des hépatites observées ne nous semble pas simple. Il existe vraisemblablement une compétition entre la bilirubine et la rifampicine au pôle vasculaire de l'hépatocyte, mais aussi une toxicité cellulaire directe.

b) Facteurs favorisants

1. Association rifampicine-isoniazide :

Il serait intéressant de comprendre pourquoi l'association d'isoniazide à la rifampicine joue un rôle favorisant dans l'apparition des hépatites. G. Brouet et J. Marche ont déjà signalé les

interférences métaboliques de l'isoniazide et l'augmentation du risque des accidents lors d'une thérapeutique polymédicamenteuse. On pourrait ainsi se demander si ce n'est pas l'isoniazide qui est hépato-toxique, la rifampicine, comme d'autres tuberculostatiques, favorisant seulement l'apparition des accidents. En effet, l'isoniazide a déjà été incriminé dans la genèse de certaines hépatites médicamenteuses et, d'autre part, la fréquence des accidents signalés avec l'éthionamide et le prothionamide est très augmentée lorsque de l'isoniazide est associé à ces antibiotiques. En fait, les hépatites de la rifampicine ne ressemblent pas à celles de l'éthionamide et du prothionamide où la cytolyse domine et où les délais d'apparition sont extrêmement variables. On se souvient encore que la rifampicine diminue le flux biliaire et présente une certaine toxicité chez l'Animal. Au total, il nous semble que l'isoniazide révèle seulement la toxicité de divers produits dont la rifampicine par un mécanisme qui nous échappe. Peut-être s'agit-il d'une entrave aux adaptations enzymatiques lors des administrations prolongées de médicaments ? Ces adaptations nécessitent en effet une synthèse protéique accrue et il a déjà été démontré que des inhibiteurs de celle-ci (tel l'éthionamide à forte dose) permettent au mieux à la toxicité de se manifester..., ce n'est là cependant qu'une supposition en ce qui concerne l'isoniazide.

Enfin, pour clore ces remarques, nous rappellerons seulement que des interférences dans le métabolisme de la rifampicine et de l'isoniazide sont encore concevables du fait des processus de détoxication de ces antibiotiques : l'un étant désacétylé et l'autre, au contraire, acétylé au niveau du foie.

2. Insuffisance hépatique :

Nous pensons, d'autre part, que le risque d'accidents est très augmenté par l'insuffisance cellulaire hépatique et nous voudrions encore émettre une hypothèse à ce sujet. Chez l'Homme, la rifampicine est partiellement désacétylée dans le foie lors de l'absorption, mais du fait de l'existence d'un cycle entéro-hépatique, comme nous l'avons vu, la rifampicine non désacétylée parvient de nouveau au foie..., si bien qu'on finit par ne trouver dans la bile que

de la rifampicine désacétylée. Celle-ci n'étant pratiquement pas réabsorbée, les taux sériques plus élevés et l'élimination plus lente chez le Chien que chez l'Homme s'expliquent aisément : la désacétylation n'est en effet jamais complète chez le Chien. Il faut rapprocher les taux sériques plus élevés et plus prolongés chez cet animal du fait que c'est aussi chez lui que la toxicité relative (bien que faible) est la plus marquée.

Il nous semble que des insuffisants hépatiques pourraient, eux aussi, présenter un défaut de la désacétylation, ce qui entraînerait encore des taux sériques plus élevés et plus prolongés. M. Bariéty et collaborateurs ont en effet trouvé des taux sériques plus élevés et plus prolongés chez 4 malades éthyliques. Il est frappant de constater d'ailleurs que ces taux sont surtout très élevés par rapport aux témoins à la huitième heure, alors que chez ces derniers, une bonne partie de la rifampicine a déjà dû être éliminée et non réabsorbée par suite de la désacétylation. A long terme, M. Bariéty et collaborateurs ont encore montré qu'une adaptation enzymatique ne se fait pas chez les éthyliques, les taux sériques restent élevés : si la rifampicine est toxique, on trouve là un facteur favorisant net.

Il est utile de se rappeler, d'autre part, que nos méthodes d'investigation biologique sont limitées pour juger d'une insuffisance hépatique débutante. Elles ne donnent de résultats anormaux en ce qui concerne le foie que lorsqu'il y a un nombre suffisant de cellules altérées. Il faudrait s'adresser à l'histo-enzymologie pour saisir des perturbations à leur départ. C'est ainsi que des éthyliques ont des atteintes hépatiques réversibles lors de l'arrêt de leur intoxication, qui ne sont pas encore décelables par nos méthodes biologiques usuelles. Les ponctions-biopsies hépatiques en ont apporté une confirmation partielle. Il pourrait même exister divers degrés d'altérations cellulaires au stade infra-biologique, entraînant le fait qu'une fonction pourrait être perturbée avant une autre. Cela permettrait d'expliquer que des éthyliques dont les épreuves fonctionnelles hépatiques étaient normales avant traitement, aient eu des ictères. On pourrait penser encore qu'il en ait été de même chez des éthyliques méconnus ; peut-être aussi chez des malades ayant eu dans leurs antécédents plus ou moins proches une hépatite

virale... Aucun de nos malades n'avait d'antécédent connu d'hépatite virale, mais on sait la fréquence des formes anictériques.

Cette supposition sur les divers degrés et formes d'insuffisance hépatique au niveau enzymatique nous permettrait, de plus, si elle était confirmée, d'expliquer pourquoi des éthyliques aux perturbations hépatiques nettes n'ont pas fait d'accident (si leur processus de désacétylation notamment était encore suffisant).

3. TERRAIN :

Cependant, tous nos malades n'étaient pas des éthyliques et la part du terrain peut être comprise d'une autre façon chez ceux qui ont eu un ictère : M. GIRARD suppose que certains sujets sont, génétiquement, exposés aux agressions médicamenteuses parce que leurs cellules hépatiques sont plus ou moins dépourvues des enzymes qui doivent assurer la fonction antitoxique du foie. En particulier pour l'isoniazide, il a été démontré que la vitesse du métabolisme est variable selon les sujets. On peut penser que les « inactivateurs lents » (la moitié des populations caucasiennes et noires), chez qui les taux plasmatiques sont plus élevés pour une même dose administrée, seraient plus exposés que les « inactivateurs rapides » (esquimaux et japonais) aux effets secondaires des drogues. Rien ne permet d'affirmer pour le moment qu'il en est ainsi, ce n'est encore qu'une supposition qui rajeunit la vieille conception de l'idiosyncrasie.

c) Evolution

Pour en terminer avec les hypothèses sur les ictères, il nous faut tenter d'expliquer les diverses évolutions constatées. Dans la majorité des cas, l'arrêt de la rifampicine a entraîné la rétrocession de l'ictère dans des délais plus ou moins longs il est vrai, les lésions cellulaires de l'hépatite ont donc joué un grand rôle. Ailleurs, la poursuite du traitement n'a pas empêché la disparition de l'ictère : il faut admettre que l'adaptation enzymatique a pu s'effectuer après un certain « débordement ». Ces sujets présentaient peut-être une facilité d'adaptation à peine inférieure à celle des malades n'ayant pas fait d'ictère...

Quant à la réapparition ou non d'hépatite lors d'une réadministration du produit, soit elle traduit une insuffisance d'adaptation permanente ou non suivant le temps, soit elle est en rapport avec d'autres facteurs qui nous échappent.

Le point le plus important à propos de l'évolution est celui des décès constatés. En effet, les quatre décès de cette étude ne sont pas survenus dans les mêmes circonstances. Trois sujets étaient des éthyliques avérés décompensés ; l'administration de rifampicine n'a pas entraîné la mort de manière évidente, puisque l'un (obs. n° 1) était cachectique et le pronostic mauvais, le second (obs. n° 2) était déjà ictérique et son insuffisance hépatique datait de quelque temps, le troisième (obs. n° 3) est décédé d'hémorragie interne sans qu'on ait la preuve de la déficience hépatique terminale. Il ne semble donc pas que la rifampicine ait joué un grand rôle : elle ne pourrait peut-être, à notre sens, qu'avoir précipité l'évolution. Le quatrième décès (obs. n° 4), seul, est discutable : cette femme, de quarante-neuf ans, n'avait pas d'antécédent d'alcoolisme, on sait seulement que cette tuberculeuse chronique était indocile et parfois opposante, mais cela n'est pas spécifique de l'alcoolisme ! Nous ne possédons malheureusement pas d'explorations biologiques avant traitement, mais au deuxième jour seulement. Elle a pu décéder d'une hépatite virale, mais rien ne nous permet de l'affirmer et le doute subsiste. S'il s'est agi d'une hépatite médicamenteuse, elle a peut-être été favorisée par une insuffisance hépatite « latente » que la cause en soit ou non un alcoolisme possible, mais elle a pu aussi traduire une susceptibilité individuelle particulière que personne n'explique.

La question qui se pose est donc de savoir si la rifampicine peut encore être prescrite et nous répondons sans conteste par l'affirmative en apportant cependant quelques restrictions.

Cinquième partie

REGLES A OBSERVER DANS L'UTILISATION DE LA RIFAMPICINE EN PHTISIOLOGIE

Si la rifampicine entraîne des hépatites, nous venons de montrer que la fréquence des accidents doit être extrêmement inférieure à ce qu'elle pourrait sembler d'après notre rapport ; pareillement, dans un seul des quatre décès, il nous semble concevable mais non certain que la rifampicine ait pu jouer un rôle.

C'est pourquoi la rifampicine doit continuer à être prescrite. Ceci apparaît bien lorsqu'on constate les remarquables résultats obtenus par tous les auteurs et notamment sur le bacille tuberculeux, tant en monothérapie qu'en association. L'activité antituberculeuse *in vivo* est en effet de l'ordre de celle de l'isoniazide et supérieure même pour certains. Il n'y a pas de résistance croisée (sauf avec les autres rifamycines) et celle-ci ne se manifeste que très rarement. Cet antibiotique marque sans conteste une date dans l'histoire de la lutte contre la tuberculose. N'oublions pas du reste son action sur les bactéries Gram positif et Gram négatif, l'activité antistaphylococcique ayant un intérêt évident.

Comme beaucoup de thérapeutiques malheureusement, la rifampicine entraîne des incidents ou accidents. Nous proposons donc :

1° De ne prescrire cet antibiotique que lorsque cela est nécessaire, c'est-à-dire essentiellement pour des raisons bactériologiques, mais rappelons à ce sujet que tous les antibiotiques antituberculeux ont leurs risques et qu'à côté du prothionamide, de l'éthionamide, du pyrazinamide, l'isoniazide et le P.A.S. ont été incriminés dans

la genèse de certaines hépatites. La rifampicine peut donc être prescrite dans toute tuberculose récente ou ancienne.

2° D'éviter, dans la mesure du possible, de la prescrire aux alcooliques et insuffisants hépatiques, aux lithiasiques biliaires et aux malades ayant dans leurs antécédents des accidents d'intolérance hépatique à divers médicaments dont les rifamycines, la novobiocine essentiellement.

3° De ne pas dépasser la dose de 10 mg/kg/j. Cette dose pourrait, de plus, être abaissée entre le cinquième et le quinzième jour du traitement, puisque les taux sériques réalisés sont très supérieurs aux concentrations minima inhibitrices *in vitro* vis-à-vis du bacille tuberculeux et que, d'après notre étude, les accidents se produisent justement entre le sixième et le dix-septième jour. Ce serait peut-être là un moyen d'éviter que l'hépatocyte se trouve débordé.

4° D'effectuer, dans tous les cas, une exploration fonctionnelle hépatique avant traitement, comportant : bilirubine, phosphatases alcalines, cholestérol total et estérifié, taux de prothrombine, transaminases S.G.O.T. et S.G.P.T., protides totaux, électrophorèse des protéines sériques, tests de floculation.

Pour des raisons pratiques, il serait difficile d'exiger une étude de la clearance de la B.S.P. chez tous les malades devant être traités par la rifampicine, mais cet examen devient à notre sens fondamental en cas de suspicion d'éthylisme ou de résultat anormal des épreuves précédentes : c'est que la B.S.P., la bilirubine et la rifampicine possèdent au moins une voie métabolique commune. En cas de perturbation de la clearance de la B.S.P., il ne faut pas utiliser la rifampicine, excepté chez les malades où ce serait rigoureusement nécessaire, comme par exemple lors de tuberculoses à bacilles tuberculeux polyrésistants aux autres antibiotiques connus. Dans un tel cas, il faudrait administrer des doses inférieures à 10 mg/kg et par jour ; on se rappelle d'ailleurs que les taux sériques sont plus élevés et persistants chez ces malades. Une surveillance stricte, clinique et biologique, serait alors de mise, comportant à nouveau les épreuves précitées au septième jour, puis au quinzième jour si nulle aggravation ne s'est produite (la clearance

de la B.S.P. ayant alors moins de valeur qu'initialement, puisqu'il est prouvé que la rifampicine en retarde l'élimination). Sinon, il faudra choisir entre deux risques : celui de la maladie et celui de la thérapeutique.

Nous ne pensons pas que l'épreuve d'hippuricurie provoquée au benzoate de soude soit d'un grand secours puisque, si elle est le reflet d'une fonction de détoxication hépatique, elle n'explore pas les réactions de désacétylation.

5° De pratiquer une nouvelle exploration des fonctions hépatiques chez tous les malades soumis à cette thérapeutique aux septième, puis quinzième jours. Des explorations biologiques ultérieures nous semblent théoriquement inutiles, puisque de notre rapport ressort un fait fondamental : celui de l'existence d'une période dangereuse à franchir, celle de la deuxième semaine. Au-delà, les risques d'accident semblent nuls. Cependant, devant le nombre faible d'observations d'ictères lors de l'administration de rifampicine, nous croyons qu'un bilan au trentième jour doit être fait, suivi de bilans mensuels (du fait des ictères observés par A. Tacquet jusqu'au cinquième mois).

6° De ne pas prescrire de rifampicine chez la femme enceinte en attendant que des études sérieuses soient faites.

7° De ne pas associer, dans la mesure du possible, la rifampicine à d'autres drogues réputées hépato-toxiques. Ceci n'étant qu'une mesure de prudence complémentaire puisque nous n'avons pas prouvé qu'une telle association majorait le risque d'hépatite. C'est au sujet des associations médicamenteuses que se pose l'un des problèmes les plus importants. En effet, étant donné l'activité bactéricide très nette de la rifampicine vis-à-vis du bacille tuberculeux, on pourrait être tenté d'administrer les deux grands médicaments : isoniazide et rifampicine dans le traitement de toute tuberculose pulmonaire hormis les cas où une résistance à l'isoniazide serait objectivée, un tel fait étant rare à l'égard de la rifampicine. malheureusement, comme nous en avons fait état, J. Marche et collaborateurs ont bien montré l'insuffisance néfaste de l'association.

C'est la raison pour laquelle un traitement comportant de la rifampicine et de l'isoniazide ne semble au contraire devoir être prescrit que lors de tuberculoses graves, étendues. La thérapeutique devrait alors être instituée en suivant les règles précédemment exposées, une surveillance sérieuse ne se concevant qu'à l'hôpital.

Il est certain que lors d'une résistance à l'isoniazide, la rifampicine représente un médicament de relais majeur et, si une surveillance est toujours nécessaire, la prescription peut être faite alors avec moins de craintes. Encore faudra-t-il, pour des raisons bactériologiques, associer la rifampicine à une autre drogue, l'éthambutol pouvant être l'une des meilleures.

Ainsi, à part le cas d'une résistance à l'isoniazide, où l'on peut administrer de la rifampicine associée à un autre tuberculostatique peu hépato-toxique, devant toute tuberculose se pose la question de la prescription simultanée de rifampicine et isoniazide. Nous avons conscience de l'importance du problème et des études ultérieures montreront si la thérapeutique de la tuberculose doit subir une véritable révolution, les malades étant séparés en deux groupes : un lot recevant de l'isoniazide, l'autre de la rifampicine, ces deux antibiotiques étant associés à divers tuberculostatiques et, par exception seulement, entre eux. C'est là qu'on peut signaler les espoirs mis par certains dans un traitement antituberculeux ne portant que sur quelques mois, cette thérapeutique comportant précisément comme chef de file de la rifampicine à forte dose.

8° D'arrêter l'administration de rifampicine en cas d'hépatite et de demander l'avis d'un hépatologue qui pourra être amené, avec les précautions d'usage, à effectuer une ponction-biopsie hépatique, examen qui nous a fortement manqué.

CONCLUSIONS

La rifampicine est apparue rapidement comme un très grand parmi les médicaments antituberculeux. Il importe donc qu'elle puisse être largement utilisée et contribue de la sorte à l'éradication de la tuberculose ; mais, pour qu'elle joue ce rôle, pour qu'elle soit prescrite à de très nombreux malades, il importe d'éviter ses dangers, et c'est dans cet esprit que nous avons rapporté les accidents et incidents hépatiques que nous avons observés dans la série des 50 premiers malades traités par la rifampicine dans le Service de Pneumologie de l'Hôpital Beaujon, d'avril 1968 à avril 1969.

I. — Parmi les 50 malades de cette étude, 12 ictères, dont 4 décès, ont été constatés. Ces ictères sont survenus dans 10 cas sur 12, du sixième au douzième jour du traitement, dans les deux autres cas, du douzième au dix-septième jour. Ils revêtent l'aspect d'une hépatite difficile à classer, puisque le profil biologique est celui d'une hépatite cholestatique avec deux points particuliers : une élévation modérée des transaminases, parfois nette cependant, et surtout l'existence dans le sang, à côté de bilirubine conjuguée, de bilirubine libre à des chiffres élevés en dehors de toute hémolyse. Il s'agit donc d'une hépatite mixte originale.

II. — L'hypothèse d'une hépatite virale a été écartée. La fréquence des accidents nous semble extrêmement augmentée en cas d'éthylisme. Il est possible qu'une insuffisance cellulaire hépatique portant notamment sur la désacétylation de la rifampicine explique la majorité des accidents sur ce terrain. De même, l'association de l'isoniazide à la rifampicine, réalisée dans 49 de nos 50 cas, majore très probablement le risque d'accidents hépatiques. La posologie,

l'administration concomitante d'une drogue réputée hépato-toxique ne nous ont pas paru à l'inverse jouer un rôle favorisant net.

III. — La rifampicine est certainement capable de déclencher des hépatites médicamenteuses ; mais le mécanisme est problématique : il existe peut-être une compétition avec la bilirubine au pôle vasculaire ou une inhibition partielle des glycuroconjugaisons par la rifampicine associée à une toxicité cellulaire directe. Cette dernière peut expliquer l'élévation de la bilirubine conjuguée, à moins qu'il existe un deuxième niveau de compétition entre la rifampicine et la bilirubine au pôle biliaire cette fois.

IV. — La rifampicine ne nous a pas semblé à l'évidence responsable des 4 décès observés, puisque 3 sont survenus chez des éthyliques notoires, en très mauvais état général. Dans un cas seulement persiste un doute, l'élévation forte des transaminases, inhabituelle dans ces hépatites à la rifampicine, pourrait permettre de suspecter une hépatite virale en coïncidence.

V. — Nous terminons en proposant quelques règles d'utilisation de la rifampicine : on ne doit l'employer que lorsque cela est nécessaire, la tuberculose pulmonaire constituant une bonne indication, mais il faut éviter de l'associer à l'isoniazide et l'avenir nous dira si la rifampicine doit être considérée comme un égal de l'antibiotique majeur actuel. On doit l'éviter chez les éthyliques, insuffisants hépatiques et intolérants à certains médicaments (rifamycine et novobiocine). Il ne faut pas dépasser la dose de 10 mg/kg par jour. La surveillance doit être stricte, surtout si la rifampicine est associée à l'isoniazide et porter notamment sur les épreuves biologiques hépatiques aux septième, quinzième, trentième jours. La clearance de la B.S.P. sera effectuée avant tout traitement chez les éthyliques et insuffisants hépatiques lorsque l'emploi de la rifampicine est nécessaire chez eux. En cas d'ictère enfin, il faut cesser l'administration du produit.

Peut-être de telles précautions réduiront-elles le nombre des incidents et accidents qu'est susceptible de provoquer un produit antibacillaire très utile et extrêmement puissant.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
LESOBRE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROBERT MALLET

BIBLIOGRAPHIE

Acocella (G.), Nicolis (F.B.), Lamarina (A.). — A study on the kinetics of rifampicin in man. (*Vth Int. Congr. of Chemoth.*, Vienne, 1967, vol. **5**, suppl. 1, p. 87.)

Arioli (V.). — Influenza di diverse modalità di trattamento e tempi di osservazione sui risultati di infezioni sperimentali nel topo. (*Boll. Chim. Farm.*, 1967, **106**, 617-620.)

Arioli (V.), Pallanza (R.), Furesz (S.), Carniti (G.). — Rifampicin : a new rifamycin. Bacteriological studies. (*Arzneimittel Forsch.*, 1967, **17**, 523-529.)

Bastin (R.), Péchère (J.C.), Tancrède (C.), Sicard (D.), Harpey (J.P.). — Premiers résultats du traitement par la rifampicine de quelques états septicémiques dont quatre avec endocardite. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1968, **119**, 527-534.)

Bégon (F.). — Epreuve à la bromesulfonephtaléine. Analyse des courbes d'élimination, essai d'interprétation physio-pathologique. (*Vie Méd.*, n° spécial, mars 1967, 81-94.)

Berthelot (P.). — Atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse. (Les hépatites toxiques. Collection de Méd. Lég et de Tox. Méd., Masson et Cie, 1967, 79-85.)

Berthelot (P.), Sicot (Ch.), Benhamou (J.P.), Fauvert (R.). — Les hépatites médicamenteuses. I. Considérations générales. (*Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1965, **10**, 39-45.)

— Les hépatites médicamenteuses. II. Etude analytique des médicaments responsables. (*Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1965, **10**, 140-179.)

Bertoye (A.), Vincent (P.), Carraz (M.). — Pathologie infectieuse et antibiothérapie. (*Vie Méd., Evol. Méd. et Thérap.*, janvier 1967, **48**, 89-93.)

Boisson (J.). — Renseignements fournis par l'exploration biologique du foie. (*Vie Méd. Thérap.*, avril 1968, **49**, 617-640.)

— Renseignements fournis par l'exploration histologique du foie. (*Vie Méd. Thérap.*, mai 1968, **49**, 863-874.)

— Utilisation pratique des diverses méthodes d'explorations paracliniques en hépatologie. Diagnostic des ictères. (*Vie Méd. Thérap.*, septembre 1968, **49**, 1197-1200.)

Boivin (P.), Fauvert (R.). — Valeur de l'exploration fonctionnelle du foie pour le diagnostic des ictères chez l'adulte. (*Rev. Prat.*, 1963, **13**, 10 *bis*, 1177-1191.)

— L'exploration fonctionnelle du foie dans les hépatites aiguës. (*Rev. Prat.*, 1963, **13**, 10 *bis*, 1193-1208.)

— L'exploration fonctionnelle hépatique dans les cholestases chez l'adulte. (*Rev. Prat.*, 1963, **13**, 10 *bis*, 1211-1218.)

Brincourt (J.), Teyssier (L.). — Hépatites à évolution prolongée induites par certains tuberculostatiques. (*Rev. de Tuberc. et de Pneumol.*, 1968, **32**, 831-838.)

Brouet (G.). — Rapport d'expertise clinique de la rifampicine. (*Hôpital Laënnec*, octobre 1968.)

Brouet (G.), Marche (J.). — Les complications d'ordre métabolique et endocrinien produites par la chimiothérapie antibacillaire. (*Rev. Tuberc.*, Paris, 1964, **28**, 5-76.)

Brouet (G.), Modai (J.), Vergez (P.). — Essais cliniques de la rifampicine en monothérapie. Etude des taux sériques. (*Rev. Tuberc.*, Paris, 1969, **33**, 1, 27-42.)

Cachin (M.). — Maladies du foie et des voies biliaires en 1968. (*Rev. Prat.*, 1968, **18**, 15, 2241-2265.)

Caroli (J.), Opolon (P.). — Hépatites cholostatiques médicamenteuses. (*Rev. Prat.*, 1968, **18**, 15, 2279-2289.)

Carratu (L.), Piazza (R.), Massei (V.). — La funzionalità dei vari organi ed apparati nei soggetti trattati con rifampicina. (*Arch. Tisiol.*, 1967, **22**, 463-476.)

Constans (P.), Saint-Paul (M.), Morin (Y.), Bonnaud (G.), Bariéty (M.). — Rifampicine : première étude des dosages plasmatiques au cours de traitements prolongés chez des tuberculeux pulmonaires. (*Rev. Tuberc.*, Paris, 1968, **32**, 8, 991-1006.)

Curci (G.), Loscalzo (B.). — Importanza di alcuni fattori farmacocinetici sulla attività « in vivo » della rifamicina AMP (richerche sperimentali). Nota preliminare. (*Atti XVIII Congr. Ital. di Tisiol.*, Milan, novembre 1966, **2**, 151-153.)

Curci (G.), Loscalzo (B.), Ninni (A.). — Interferenze farmacocinetiche fra rifamicine e farmaci ad eliminazione epatica. (*Atti XVIII Congr. Ital. di Tisiol.*, Milan, novembre 1966, **2**, 156-158.)

Curci (G.), Ninni (A.), Di Mezza (F.). — Indagini sperimentali sulla farmacocinetica della rifampicina. (*Arch. Tisiol.*, 1968, **23**, 293-314.)

Delaude (A.), Monnier (J.), Albarède (J.L.), Bourse (R.), Puel (J.). — La rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Premiers résultats. (*Symposium : La rifampicine dans la tuberculose pulmonaire*, 25 et 26 janvier 1969, à paraître.)

Dujovne (C.A.), Chan (C.H.), Zimmerman (H.J.). — Sulfonamide hepatic injury. Review of the litterature and report of a case due to sulfamethoxazole. (*The New Eng. J. Med.*, octobre 1967, **277**, 15, 785-788.)

Fauvert (R.). — Classification des explorations fonctionnelles du foie. (*Rev. Prat.*, 1963, **13**, 10 *bis*, 1153-1161.)

Fouquet (J.), Teyssier (L.), Bacle (Y.), Carrat (R.), Le Renard (J.L.). — L'action antibacillaire, l'usage thérapeutique et les dangers du pyrazinamide. (*Rev. de Tuberc. et de Pneumol.*, 1965, **29**, 11, 930-949.)

Fournier (E.). — Phénomènes biochimiques observés au niveau du foie au cours des hépatites toxiques aiguës (généralités et classement). (Les hépatites toxiques. Collection de Méd. Lég et de Tox. Méd., Masson et Cie, 1967, 53-69.)

Furesz (S.). — Chemical and biological properties of rifampicin. (A paraître.)

Furesz (S.), Arioli (V.), Pallanza (R.). — Antimicrobial properties of new derivatives of rifamycin SV. (*Antimicrobial Agents and Chemoth.*, 1965, 770-777.)

Furesz (S.), Scotti (R.), Pallanza (R.), Mapelli (E.). — Rifampicin, a new rifamycin. Absorption, distribution and elimination in man. (*Arzneimittel Forsch.*, 1967, **17**, 534-537.)

Gernez-Rieux (C.). — Rapport d'expertise pharmacologique de la rifampicine. (*Institut Pasteur de Lille*, décembre 1967.)

GERVAIS (P.). — Métabolisme hépatique et toxicité des substances étrangères. (Les hépatites toxiques. Collection de Méd. Lég. et de Tox. Méd., Masson et Cie, 1967, 39-51.)

GIRARD (M.). — Hépatites cytolytiques d'origine médicamenteuse. (*Rev. Prat.*, 1968, **18**, 15, 2267-2277.)

GIULIANO (V.), NINNI (A.). — Indagini sul legame delle rifamicine SV ed AMP con le proteine del siero. (*Atti XVIII Congr. Ital. di Tisiol.*, Milan, novembre 1966, **2**, 154-155.)

GRUMBACH (F.), RIST (N.). — Activité antituberculeuse expérimentale de la rifampicine, dérivé de la rifamycine SV. (*Rev. de Tuberc. et de Pneumol.*, Paris, 1967, **31**, 6, 749-762.)

HUGUES (F.C.), MARCHE (C.), MARCHE (J.). — Effets hépato-biliaires de l'association rifampicine-isoniazide. Etude histologique chez le Rat. (A paraître dans la *Rev. de Tuberc. et de Pneumol.*, Paris, 1969.)

KEBERLE (H.), KRUGER-THIEMER (E.), SACKMANN (W.), SCHMID (K.), SEYDEL (J.). — Pharmakokinetische Untersuchungen an Rifampicin. (*Vth Int. Congr. of Chemoth.*, Vienne, 1967, vol. **4**, 157-160.)

KEBERLE (H.), MEYER-BRUNOT (H.G.), SCHMID (K.). — Pharmacokinetic and metabolic studies with labeled rifamycin antibiotics. (*Antimicrobial Agents and Chemoth.*, 1966, 365-370.)

KRADOLFER (F.). — Analyse der Wirksamheit von Rifamycin-Derivaten und bekannten Therapeutika erster Ordnung an der murinen Tuberkulose. (*Vth Int. Congr. of Chemoth.*, Vienne, 1967, vol. II/2, 525-532.)

— Relationships between chemotherapeutic activity and blood concentration of rifampicin in murine tuberculosis. (*Am. Rev. Resp. Dis.*, 1968, **98**, 104-106.)

LESOBRE (R.), RUFFINO (J.), TEYSSIER (L.), ACHARD (F.), BRÉFORT (G.), — Les ictères au cours du traitement par la rifampicine. (A paraître dans la *Rev. de Tuberc. et de Pneumol.*, 1969.)

MAGGI (N.), PALLANZA (R.), SENSI (P.). — New derivatives of rifamycin SV. (*Antimicrobial Agents and Chemoth.*, 1965, 765-769.)

MAGGI (N.), PASQUALUCCI (C.R.), BALLOTTA (R.), SENSI (P.). — Rifampicin : a new orally active rifamycin. (*Chemotherapia*, Basel, 1966, **11**, 285-292.)

MAGGI (N.), SENSI (P.). — Recent progress in rifamycin derivatives chemistry. (*Vth Int. Congr. of Chemoth.*, Vienne, 1967, vol. I/1, 15-21.)

MAGGI (N.), VIGEVANI (A.), PALLANZA (R.). — Desacetyl-rifamycins : preparation and antibacterial properties. (*Experientia*, Basel, 1968, **24**, 209-211.)

MEYER-BRUNOT (H.G.), SCHMID (K.), KEBERLE (H.). — Stoffwechsel und Pharmakokinetik von Rifampicin bei Tier und Mensch. (*Vth Int. Congr. of Chemoth.*, Vienne, 1967, vol. I/2, 763-769.)

NINNI (A.), DI FILIPPO (A.), DEL BONO (M.), NATALI (P.). — I livelli serici di rifampicina in funzione della posologia e delle modalità di somministrazione. (*Arch. Tisiol.*, 1967, **22**, 487-497.)

NITTI (V.), CATENA (E.), BARIFFI (F.), DELLI VENERI (F.). — L'attività terapeutica della rifampicina nella tubercolosi polmonare. (*Arch. Tisiol.*, 1967, **22**, 417-462.)

PALLANZA (R.), ARIOLI (V.), FURESZ (S.), BOLZONI (G.). — Rifampicin : a new rifamycin. Laboratory studies on the antituberculous activity and preliminary clinical observations. (*Arzneimittel Forsch.*, 1967, 529-534.)

PAOLAGGI (J.A.). — Foie et voies biliaires. Les ictères d'origine médicamenteuse. (*Vie Méd.*, panorama 1967, janvier 1968, **49**, 33.)

PARIENTE (R.). — La rifampicine, antituberculeux majeur. (*Conc. Méd.*, 1969, **18**, 3735-3736.)

PARROT (R.), AUGIER (J.) et coll. — Evolution bactériologique sous rifampicine de 25 malades à tuberculose chronique étendue, richement bacillifère, à bacilles polyrésistants. (*Symposium : La rifampicine dans la tuberculose pulmonaire*, 25 et 26 janvier 1969, à paraître.)

PORVEN (G.), CANETTI (G.). — Les taux de rifampicine dans le sérum de l'homme. (*Rev. de Tuberc. et de Pneumol.*, Paris, 1968, **32**, 5, 707-716.)

SCHIATTI (P.), MAGGI (N.), SENSI (P.), MAFII (G.). — Biliary excretion rate of semisynthetic rifamycins in the rat. (*Chemotherapia*, Basel, 1967, **12**, 155-171.)

SENSI (P.), MAGGI (N.), FURESZ (S.), MAFII (G.). — Chemical modifications and biological properties of rifamycins. (*Antimicr. Ag. and Chemoth.*, 1966, 699-714.)

Sicot (Ch.). — Hépatites toxiques. (Les hépatites toxiques. Collection de Méd. Lég et de Tox. Méd., Masson et Cie, 1967, 71-78.)

Tacquet (A.). — Rapport d'expertise clinique de la rifampicine. (Lille, novembre 1968.)

Zeller-Celso (L.). — Rifampicine : une introduction. (*Symposium : La rifampicine dans la tuberculose pulmonaire*, 25 et 26 janvier 1969, à paraître.)

Zubiani (M.), Termine (A.), Rossi (P.). — Livelli sierici di rifamicina AMP somministrata per via orale. (*Atti XVIII Congr. Ital. di Tisiol.*, 1966, **2**, 131-132.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIV^e^